



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**EPIDEMIOLOGIA E TERAPÊUTICA EMPÍRICA ANTIBIÓTICA DA
INFEÇÃO POR MRSA ADQUIRIDO NO HOSPITAL NO ALTO
ALENTEJO**

Trabalho submetido por
Telma Sofia Entrudo Mangerico
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2014



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

EPIDEMIOLOGIA E TERAPÊUTICA EMPÍRICA ANTIBIÓTICA DA INFEÇÃO POR MRSA ADQUIRIDO NO HOSPITAL NO ALTO ALENTEJO

Trabalho submetido por
Telma Sofia Entrudo Mangerico
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Patrícia Cavaco Silva

outubro de 2014

*Ao meu avô Francisco,
que me criou e educou com carinho e amor e que seguramente ainda olha por mim.*

“ Education is the most powerful weapon which you can use to change the world”

Nelson Mandela

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho reflete o esforço e a dedicação de um conjunto de pessoas, cuja colaboração foi indispensável ao longo dos últimos cinco anos.

Em primeiro lugar, agradeço à Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva por todo o apoio, conhecimento, dedicação e oportunidades concedidas durante este percurso, cruciais quer para a elaboração deste projeto quer para o desempenho do adequado papel do farmacêutico.

Aos meus pais, irmão e tios por todo o amor, paciência e esforço exercidos para que este dia finalmente chegasse. Agradeço profundamente nunca terem duvidado que conseguiríamos alcançar este objetivo.

A todos os profissionais integrantes da ULSNA, especialmente à Dra. Lurdes Santos, farmacêutica no HSLE; à Dra. Ilse Fontes, patologista clínica no HSLE; à Enfermeira Céu Pedras; e ao Engenheiro Bruno Silva, que tiveram um papel ativo e fundamental para a execução deste estudo. Ao Dr. José Alexandre, Marketing & Sales Manager da bioMérieux Portugal, Lda., agradeço por toda a atenção e apoio iniciais, que possibilitaram a implementação do presente trabalho.

À Prof. Doutora Filipa Alves da Costa e ao Prof. Doutor Luís Proença, agradeço por todo o conhecimento transmitido e disponibilidade, essenciais na realização deste trabalho.

A toda a equipa da Farmácia Internacional, um agradecimento especial pela integração com carinho, atenção e dedicação, assim como por toda a disponibilidade no decurso do estágio curricular.

Aos meus amigos Ana Valério, Stephanie Simões, Ana Fernandes, Zahra Kará, Maria Oliveira, João Santos, Mário Moreira e Inês Figueiredo, agradeço a amizade sincera, apoio e força partilhados ao longo deste percurso e que, sem dúvida, perdurarão. Ao João Aguiar, agradeço por toda a disponibilidade e apoio prestado durante a realização deste trabalho. Um agradecimento especial à Adriana Santos, irmã, não de sangue, mas que caminha a meu lado desde sempre, e cuja amizade tem sido indispensável em todas as etapas da minha vida.

A todos, um sincero Muito Obrigada!

RESUMO

Introdução: As infeções por MRSA representam uma problemática de extremo impacto, sobretudo em Portugal, visto que se trata de um dos países europeus com as maiores taxas de resistência. Encontram-se associadas a custos elevados ao nível dos cuidados de saúde, nomeadamente internamentos mais prolongados e terapêuticas associadas.

Metodologia: O presente trabalho foi implementado através de um estudo transversal retrospectivo, que englobou a análise dos dados clínicos, microbiológicos e terapêuticos dos doentes que sofreram internamento na ULSNA, no ano de 2013, diagnosticados com infeções por HA-MRSA. Estudaram-se ainda os doentes que realizaram terapêutica empírica para o tratamento das infeções por MRSA, por via a determinar a taxa de erro associada à mesma.

Resultados: Obtiveram-se duas amostras, uma constituída por 150 doentes diagnosticados com HA-MRSA e outra com 105 doentes que realizaram terapêutica empírica para o tratamento das infeções em causa. Verificou-se uma incidência no HSLE e no HDJMGP de 1,3% e 2,0%, respetivamente. As taxas de resistência de *S. aureus* apresentaram valores na ordem dos 77,5% em Elvas e 94,4% em Portalegre. A terapêutica empírica mais frequente foi a PIP/TAZ (19,6%), ao passo que 89,8% dos doentes realizaram tratamento dirigido com vancomicina. Por fim, determinou-se uma taxa de erro associada à terapêutica empírica com vancomicina de 27,6%.

Conclusão: As taxas observadas neste estudo são superiores ao descrito na literatura, pelo que é crucial adotar medidas de prevenção da emergência de resistências aos antimicrobianos e promover o uso racional dos antimicrobianos. Quanto à terapêutica empírica, observou-se que na maioria dos casos não foi feita a descalação terapêutica, tendo sido mantida uma terapêutica de amplo espetro, possivelmente desnecessária, o que potencia o aparecimento de estirpes multirresistentes. Baseado nos resultados elaboraram-se recomendações que visam uma terapêutica mais adequada das infeções por HA-MRSA na ULSNA.

Palavras-chave: HA-MRSA; Terapêutica empírica; Descalção; Resistência

ABSTRACT

Background: Infections caused by MRSA are a problem of extreme impact, especially in Portugal, since it is one of the European countries with the highest rates of resistance. These infections are associated with very high costs to the healthcare system, including longer length of hospital stay and associated therapy.

Methods: This study was implemented through a retrospective cross-sectional study, which included analysis of clinical, microbiological and therapeutic data of patients who suffered hospitalization in ULSNA, during 2013, diagnosed with hospital acquired (HA) MRSA infections. In addition, we studied data from patients who went through empirical therapy for the treatment of MRSA infections, to determine the rate of error associated with this therapy.

Results: Two samples were considered: one with 150 patients diagnosed with HA-MRSA and another with 105 patients who underwent empirical therapy for the treatment of HA-MRSA infections. The incidence of HA-MRSA in HSLE and HDJMGP was 1,3% and 2,0%, respectively. Resistance rates of *S. aureus* showed values in the order of 77,5% in Elvas and 94,4% in Portalegre. The most common empirical treatment was the PIP/TAZ (19.6%), whereas 89.8% of the patients had been treated with vancomycin. Finally, we determined the error rate associated with empiric therapy using vancomycin was 27.6%.

Conclusion: The rates observed in this study are higher than the described in the literature, so it is important to adopt measures to prevent the emergence of antimicrobial resistance and promote the rational use of antibiotics. As for empiric therapy, it was found that in most cases it wasn't made de-escalation and a broad-spectrum therapeutic was maintained, possibly unnecessary, which enhances the appearance of multidrug resistant strains. Based on the results, we drafted recommendations with the purpose to promote the adequate therapy of HA-MRSA infections.

Key-words: HA-MRSA; Empirical therapy; De-escalation; Resistance

ÍNDICE GERAL

Índice de figuras	9
Índice de tabelas	10
Lista de abreviaturas e siglas	12
Capítulo I – Introdução.....	15
1. O paradigma atual das Infecções Nosocomiais.....	15
1.1. As infecções nosocomiais e o seu enquadramento	15
1.2. Fatores predisponentes às infecções nosocomiais	15
1.3. Medidas de prevenção das infecções nosocomiais	18
2. O impacto das infecções por <i>Staphylococcus aureus</i> a nível hospitalar.....	19
2.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	19
2.1.1. Caraterização geral.....	19
2.1.2. Vias de transmissão	21
2.2. Resistência aos antimicrobianos	23
2.2.1. Mecanismo de resistência à penicilina	23
2.2.2. Mecanismo de resistência à meticilina	24
2.2.3. Mecanismo de resistência às quinolonas	25
2.2.4. Mecanismo de resistência à vancomicina.....	25
2.3. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA).....	27
2.3.1. MRSA adquirido no Hospital (HA-MRSA).....	28
2.3.3. Epidemiologia das infecções por HA-MRSA na Europa e em Portugal....	31
2.4. Diagnóstico laboratorial.....	34
2.5. Tratamento das infecções por <i>Staphylococcus aureus</i>	35
2.5.1. Terapêutica antibiótica no tratamento das infecções por MSSA	37
2.5.2. <i>Guidelines</i> de tratamento em infecções provocadas por MRSA.....	38

2.6. Adjuvantes do tratamento	44
3. Prevenção e controlo das infeções por HA-MRSA.....	45
3.1. Medidas de prevenção e controlo das infeções por HA-MRSA	45
3.2. Descolonização: Estratégia eficaz na prevenção de infeções por MRSA?.....	46
4. Impacto económico das infeções provocadas por HA- MRSA.....	48
Capítulo II – Objetivos e Questões para Investigação.....	51
2.1. Objetivos	51
2.2. Questões para investigação e hipóteses formuladas	51
Capítulo III - Materiais e Métodos	53
3.1. Desenho do estudo	53
3.2. Período de estudo e período de recolha de dados	53
3.3. População e amostra	53
3.4. Critérios de elegibilidade	53
3.5. Instrumentos para recolha de informação	54
3.5.1. Doentes com infeções por HA-MRSA	54
3.5.2. Doentes submetidos a terapêutica com vancomicina/linezolida	54
3.6. Análise dos dados	56
3.7. Considerações éticas e legais	56
Capítulo IV – Resultados e Discussão.....	57
4.1. Dimensão e distribuição da amostra e incidência das infeções por HA-MRSA 57	
4.2. Caraterização sociodemográfica da amostra.....	58
4.3. Caraterização do internamento	59
4.3.1. Origem do doente	60
4.3.2. Duração do internamento.....	60
4.4. Determinação da taxa de resistência de <i>S. aureus</i>	61
4.5. Caraterização clínica da infeção por MRSA.....	62

4.5.1.	Análise do diagnóstico de admissão hospitalar	62
4.5.2.	Caraterização da infeção por HA-MRSA	63
4.5.3.	Análise dos fatores de risco das infeções nosocomiais	64
4.5.3.1.	Fatores de risco intrínsecos	64
4.5.3.2.	Fatores de risco extrínsecos	65
4.5.4.	Recorrência da infeção por MRSA.....	67
4.5.5.	Infeções polimicrobianas	68
4.6.	Caraterização da terapêutica instituída - empírica e dirigida.....	69
4.6.1.	Caraterização da terapêutica empírica	69
4.6.1.1.	Descalação terapêutica.....	70
4.6.1.2.	Adequação da terapêutica empírica	71
4.6.2.	Caraterização da terapêutica dirigida	72
4.6.3.	Estirpes de <i>S. aureus</i> com sensibilidade reduzida à vancomicina.....	74
4.7.	Determinação da taxa de erro associada à terapêutica empírica com vancomicina e linezolid	75
4.8.	Análise dos custos associados à terapêutica instituída nas infeções por MRSA	79
4.9.	Recomendações para o controlo das infeções por HA-MRSA na ULSNA.....	80
4.10.	Pontos fortes do trabalho.....	82
4.11.	Limitações do estudo.....	82
4.12.	Recomendações para posterior investigação	82
Capítulo V – Conclusões		83
Bibliografia.....		85
Anexo 1 – Formulário de Recolha de Dados		
Anexo 2 – Pedido de atribuição de parecer à Comissão de Ética da ULSNA		

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fatores de risco das infeções nosocomiais.....	16
Figura 2. Consumo hospitalar de antibióticos, na Europa.....	17
Figura 3. Observação em microscópio eletrónico de varrimento de isolado de MRSA, com ampliação de 45000x	20
Figura 4. Evolução da emergência de resistências de <i>S. aureus</i>	23
Figura 5. Mecanismo de síntese das beta-lactamases estafilocócicas na presença de penicilina	24
Figura 6. Mecanismo de resistência de VRSA.....	26
Figura 7. Evolução da aquisição de resistência em meio hospitalar e na comunidade ..	30
Figura 8. Percentagem de isolados invasivos de MRSA, na Europa, em 2012.....	32
Figura 9. Evolução da taxa de MRSA, entre 2001 e 2011, em Portugal.....	33
Figura 10. <i>Guidelines</i> da IDSA no tratamento de IPTM purulenta.....	36
Figura 11. Terapia a vácuo, utilizada no tratamento de feridas.....	45
Figura 12. Critérios de elegibilidade da amostra estudada.....	54
Figura 13. Tipo de infeção causada por HA-MRSA, por localidade	63
Figura 14. Fatores de risco intrínsecos das infeções nosocomiais e das infeções por HA-MRSA.....	65
Figura 15. Fatores de risco extrínsecos das infeções nosocomiais e das infeções por HA-MRSA.....	66
Figura 16. Caraterização dos doentes que realizaram terapêutica empírica para o tratamento de MRSA, ao nível do prognóstico	78

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Relação entre as taxas de consumo de antimicrobianos e de prevalência das IN na Europa e em Portugal.....	17
Tabela 2. Estratégias de redução da transmissão de microrganismos resistentes	19
Tabela 3. Principais fatores de virulência de <i>S. aureus</i>	20
Tabela 4. Manifestações clínicas da infeção por <i>S. aureus</i>	22
Tabela 5. Fatores de risco das infeções por MRSA adquiridas em meio hospitalar e na comunidade.....	29
Tabela 6. Diferenças entre as infeções provocadas por CA-MRSA e HA-MRSA	31
Tabela 7. Principais métodos de diagnóstico das infeções por <i>S. aureus</i> e MRSA.....	34
Tabela 8. Tratamento das infeções por MSSA	37
Tabela 9. <i>Guidelines</i> da IDSA para o tratamento das infeções por MRSA, em adultos e crianças	38
Tabela 10. Procedimento de recolha de dados, consoante a amostra	55
Tabela 11. Incidência das infeções por HA-MRSA	57
Tabela 12. Caracterização sociodemográfica da amostra	58
Tabela 13. Distribuição da amostra por serviço de internamento	59
Tabela 14. Distribuição da amostra pela origem do doente	60
Tabela 15. Prognóstico consoante a duração do internamento.....	61
Tabela 16. Taxas de resistência de <i>S. aureus</i>	62
Tabela 17. Principais diagnósticos de admissão hospitalar, por localidade	62
Tabela 18. Relação entre o tipo de infeção e o prognóstico	64
Tabela 19. Relação entre o a exposição à antibioterapia e a recorrência das infeções por MRSA.....	67
Tabela 20. Relação entre o género e a recorrência das infeções por MRSA.....	68
Tabela 21. Relação entre a presença de neoplasia e a recorrência das infeções por MRSA.....	68

Tabela 22. Diferenças ao nível das infeções polimicrobianas, por localidades	69
Tabela 23. Relação entre a presença de infeção polimicrobiana e o prognóstico	69
Tabela 24. Terapêutica empírica mais indicada, por localidade.....	70
Tabela 25. Relação entre a terapêutica empírica e o prognóstico	71
Tabela 26. Relação entre a adequação da terapêutica empírica e o prognóstico.....	72
Tabela 27. Relação entre a duração do internamento e a adequação da terapêutica empírica	72
Tabela 28. Terapêutica dirigida para o tratamento da infeção por HA-MRSA, por localidade.....	73
Tabela 29. Posologias mais frequentemente indicadas para a terapêutica dirigida simples	73
Tabela 30. Relação entre a terapêutica dirigida e a presença de infeções polimicrobianas	74
Tabela 31. Caraterização da amostra respeitante aos doentes que foram tratados com vancomicina e/ou linezolida	76
Tabela 32. Custos das terapêuticas mais frequentemente utilizadas no tratamento das infeções por HA-MRSA	80
Tabela 33. Recomendações terapêuticas para a terapêutica empírica antibiótica das infeções graves por HA-MRSA na ULSNA.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS¹

AMX/CLAV – Amoxicilina/Clavulanato

ACME – Componente Móvel Catabólico de Arginina

BHE – Barreira Hematoencefálica

CA-MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CMI – Concentração mínima inibitória

CVC – Cateter venoso central

CVP – Cateter venoso periférico

CU – Cateter Urinário

DGS – Direção-Geral da Saúde

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECN – Estafilococos coagulase negativos

EUCAST - *Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

Ex. - Exemplo

FDA – *Food and Drug Administration*

h - horas

HA-MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido no Hospital

HDJMG – Hospital Dr. José Maria Grande

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HSLE – Hospital de Santa Luzia de Elvas

IDSA – *Infectious Disease Society of America*

IFC – Infecção da Ferida Cirúrgica

IN – Infecções nosocomiais

IPTM – Infecções da pele e tecidos moles

IRC – Insuficiência Renal Crónica

IV - intravenosa

MAD – Medicina Ala Direita

MAE – Medicina Ala Esquerda

¹ Por denominação comum e generalizada, adotaram-se várias siglas em inglês

MLST – *Multilocus Sequence Typing*
MSSA - *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina
MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
OMS – Organização Mundial da Saúde
PBP – Proteínas de ligação à penicilina
PCR – *Polymerase Chain Reaction*
PFGE – *Pulsed-Field Gel Electrophoresis*
PIP/TAZ – Piperacilina/tazobactam
PRP – Penicilinas resistentes às penicilinases
PRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina
PVL – Leucocidina de Panton-Valentine
SCCmec – *Staphylococcal Cassette Chromosome mec*
SMX-TMP – Sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol)
SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*
SSSS – Síndrome da pele escaldada estafilocócico
STSS – Síndrome da pele escaldada estafilocócico
TSA – Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos
TSST-1 – Toxina do Síndrome do Choque Tóxico
UCI – Unidade de Cuidados Intensivos
UFC/mL – Unidades Formadoras de Colónias por mililitro
ULSNA – Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano
VISA – *Staphylococcus aureus* com sensibilidade intermédia à vancomicina
VRE – Enterococos resistente à vancomicina
VRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina
VSSA - *Staphylococcus aureus* sensível à vancomicina

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

1. O paradigma atual das Infecções Nosocomiais

1.1. As infecções nosocomiais e o seu enquadramento

As infecções nosocomiais (IN) consistem em infecções adquiridas em meio hospitalar, geralmente derivadas de internamento prévio, e são responsáveis por elevadas taxas de morbilidade e mortalidade, dando origem a um prolongamento do internamento. Afetam sobretudo os sistemas respiratório e urinário, o local submetido a cirurgia e a corrente sanguínea (Ducel, Fabry & Nicole, 2002; McFee, 2009). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 5-10% dos doentes que sofrem internamento contraem IN, sendo que na maioria dos casos tratam-se de infecções provocadas por microrganismos resistentes (World Health Organization, s.d.). Os principais agentes responsáveis pelas IN são: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae* e enterococos (Costa, Noriega, Fonseca & Silva, 2009; McFee, 2009). Relativamente às infecções por *C. difficile*, tem sido notável o aumento das taxas a nível hospitalar, sobretudo sob a forma de diarreia associada à antibioterapia (McFee, 2009).

1.2. Fatores predisponentes às infecções nosocomiais

Existem inúmeros fatores que predispõem às infecções nosocomiais, nomeadamente os fatores intrínsecos, que dizem respeito ao hospedeiro; o ambiente hospitalar e; ainda, as intervenções médicas e cirúrgicas (Figura 1) (Breathnach, 2005). De entre as causas mais frequentes destacam-se a adoção de medidas de higiene deficientes e o internamento superior a cinco dias (Niederman, 2009). Os doentes geriátricos apresentam, também, maior predisposição para adquirir uma IN (McFee, 2009).



Figura 1. Fatores de risco das infecções nosocomiais (adaptado de Breathnach, 2005; McFee, 2009; Niederman, 2009)

Quanto ao aparecimento de estirpes resistentes, o desenvolvimento de mecanismos de resistência bacterianos é desencadeado essencialmente pelo uso inadequado e excessivo de antibióticos. O risco de aquisição de uma IN por microrganismos resistentes é superior, sobretudo quando o consumo de antibióticos decorreu num período de 90 dias prévio à infeção (Niederman, 2009).

Relativamente ao consumo de antimicrobianos, Portugal evidencia uma das taxas mais elevadas da Europa, encontrando-se entre os dez países com maior consumo na comunidade. Em contrapartida, o consumo a nível hospitalar não é tão elevado e incide essencialmente, nas penicilinas (Figura 2) (Direção-Geral da Saúde, 2013).

Com efeito, o elevado consumo destes medicamentos no ambulatório pode dever-se ao recurso à antibioterapia de forma irracional que se verifica ao nível dos cuidados de saúde primários, sendo também realizada, na grande maioria das vezes, uma terapêutica empírica. Não obstante, a nível hospitalar a antibioterapia é geralmente iniciada quando necessária, onde são feitas análises microbiológicas durante o internamento, com o intuito de implementar o regime terapêutico mais adequado, e existindo protocolos terapêuticos estabelecidos para as várias infeções (Hulscher, Van der Meer & Grol, 2010).

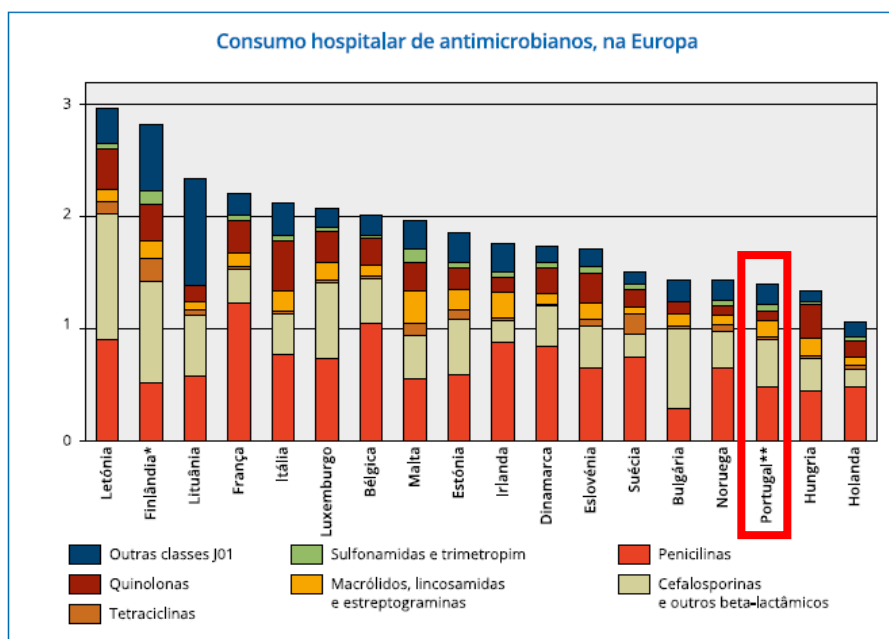


Figura 2. Consumo hospitalar de antibióticos, na Europa (adaptado de DGS, 2013)

Segundo dados da Direção-Geral da Saúde (DGS) (2013) verifica-se que, em Portugal, a prevalência das infeções nosocomiais tem vindo a aumentar, evidenciando taxas significativamente superiores à prevalência na União Europeia (UE) e encontrando-se intimamente relacionadas com o elevado consumo de antibióticos (Tabela 1).

Tabela 1. Relação entre as taxas de consumo de antimicrobianos e de prevalência das IN na Europa e em Portugal (adaptado de DGS, 2013)

Prevalência das Infeções Hospitalares		Uso de Antimicrobianos	
Portugal	UE	Portugal	UE
10,5%	5,7%	45,4%	32,7%

Legenda: UE – União Europeia

Além disso, a prevalência das IN encontra-se frequentemente relacionada com a escolha do antibiótico prescrito, que usualmente incide nas cefalosporinas, fluoroquinolonas e glicopeptídeos (Hsueh, Chen, Teng & Luh, 2005). A prescrição antibiótica geralmente tem início com um antibiótico de largo espectro (terapêutica empírica), de modo a abranger uma variedade de microrganismos, sendo feita uma adaptação em prol do

resultado definitivo – terapêutica dirigida –, com o intuito de minimizar a toxicidade e o impacto económico, após os resultados microbiológicos. É comum que ocorra uma descalção terapêutica de um tratamento combinado, que comumente inclui aminoglicosídeos, para monoterapia antibiótica dirigida ao agente etiológico da infecção. Por outro lado, outra alteração decorrente deste processo é a mudança da via de administração, de intravenosa para oral, o que permite evitar as complicações oriundas da infusão intravenosa prolongada, nomeadamente a tromboflebite, a bacteriémia e a fungémia. Outro fator importante a ter em conta é o momento da administração do antimicrobiano, cujo impacto se verifica sobretudo na profilaxia cirúrgica, visto que o antibiótico deve ser administrado num intervalo prévio de cinco horas. Por fim, há que considerar a duração do tratamento antibiótico, pelo que deverá ser suficientemente longa de forma a eliminar o microrganismo em causa, mas com duração limitada, para que não seja prejudicial à flora endógena do doente, bem como à microflora ambiental (Van Der Meer & Gyssens, 2001).

1.3. Medidas de prevenção das infeções nosocomiais

A escolha das estratégias a implementar a nível hospitalar depende duma série de fatores, nomeadamente das unidades de serviço que o hospital em questão contempla; dos potenciais microrganismos que poderão vir a ser adquiridos no meio e da transmissibilidade dos mesmos; e dos recursos e antibióticos disponíveis no hospital. Consequentemente, é necessário que exista um comité de controlo de infeção, integrado com uma equipa de inúmeros profissionais de saúde como médicos, farmacêuticos, microbiologistas e enfermeiros (WHO, s.d.).

Assim, além da adoção de critérios rigorosos de higiene, é necessário implementar medidas de prevenção de infeções, como a tuberculose. Adicionalmente, é importante promover a devida nutrição dos doentes internados através do recurso a probióticos, como *Sacharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. (Curtis, 2008). Quanto às estratégias adotadas por via a minimizar o aparecimento de estirpes resistentes destacam-se: a promoção do uso racional dos antibióticos, isto é, a escolha do antibiótico adequado e que não se encontre associado à emergência de resistências; o diagnóstico definitivo precoce; a diminuição do período de permanência no hospital; a instituição de medidas de controlo de infeção, com o intuito de minimizar a colonização bacteriana no meio hospitalar, como por exemplo, a restrição do contacto entre

portadores de microrganismos resistentes; a adoção de medidas de higiene eficientes, como a desinfecção das mãos e a utilização de luvas; e, por fim, a educação dos profissionais de saúde, sobre a epidemiologia, patogénese e vias de transmissão dos microrganismos resistentes (Henderson, 2006; WHO, s.d.).

Como medidas de prevenção da transmissão de organismos resistentes temos as medidas horizontais, não agente patogénico-específicas, onde se incluem intervenções de higiene; e as medidas verticais, agente patogénico-específicas, que englobam intervenções como o diagnóstico definitivo (Tabela 2) (Huttner *et al.*, 2013).

Tabela 2. Estratégias de redução da transmissão de microrganismos resistentes (adaptado de Huttner *et al.*, 2013)

Tipo de medida de controlo	Ação	Exemplos de medidas
Horizontal	Não agente patogénico-específicas	Higiene das mãos
		Higiene do ambiente hospitalar
Vertical	Agente patogénico-específicas	Utilização de métodos rápidos de <i>screening</i> para deteção precoce do agente etiológico

2. O impacto das infeções por *Staphylococcus aureus* a nível hospitalar

2.1. *Staphylococcus aureus*

2.1.1. Caracterização geral

S. aureus é um coco Gram-positivo, cuja designação advém da aparência das suas colónias, com tonalidade dourada em meio agar sangue (Murray, Rosenthal & Pfaller, 2004). Apresenta células redondas com cerca de 0,5-1 micrómetro de diâmetro, característica indicativa da sua capacidade de divisão em mais de um plano (Figura 3) (Brown *et al.*, 2005). Trata-se da espécie do género *Staphylococcus* com maior interesse clínico, derivado das inúmeras patologias que podem advir da sua infeção, bem como da sua capacidade de aquisição de resistência aos antimicrobianos (European Centre for Disease Prevention and Control, 2013).

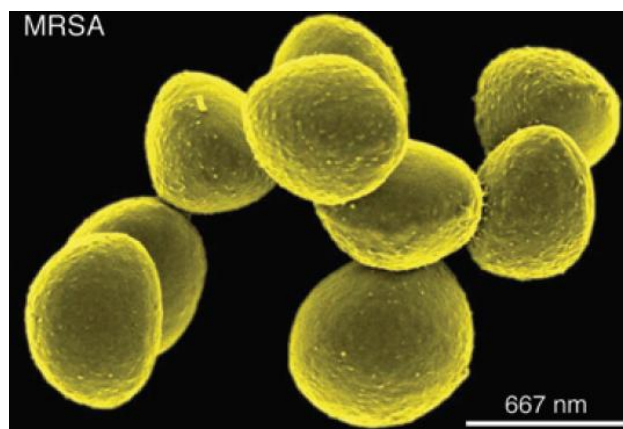


Figura 3. Observação em microscópio eletrónico de varrimento de isolado de MRSA, com ampliação de 45000x (retirado de Deleo & Chambers, 2009)

Considera-se a única espécie bacteriana do género, em medicina humana, que produz a enzima coagulase, responsável pela conversão do fibrinogénio em fibrina insolúvel, e um importante fator de virulência. São ainda produtores de catalase e de um fator de aglutinação extracelular (Tabela 3) (Brown *et al.*, 2005). Algumas estirpes de *S. aureus* produzem a toxina leucocidina *Panton-Valentine* (PVL), que consiste numa toxina citolítica que inclui as duas subunidades LukFPV e LukS-PV e que pode potenciar o aparecimento de celulite e pneumonia necrotizantes (Kobayashi & DeLeo, 2009; Durai, Ng & Hoque, 2010). Esta espécie apresenta, também, a capacidade de formação de biofilmes, tratando-se de um fator de virulência importante para a colonização e o desenvolvimento da infeção (Iwatsuki, Yamasaki, Morizane & Oono, 2006). Estes biofilmes são constituídos por agregados de células bacterianas que se encontram incorporados numa matriz de origem microbiana, conferindo à bactéria proteção contra a ação dos antibióticos e das defesas imunológicas (Xia, Gao, Kokud, Hasegawa, & Tang, 2013).

Tabela 3. Principais fatores de virulência de *S. aureus* (adaptado de Murray *et al.*, 2004; Zecconi & Scali, 2013)

Tipo	Fator de Virulência	Função
Enzimas e proteínas	Coagulase	Ativa a protrombina; promove a conversão do fibrinogénio em fibrina
	Catalase	Catalisa a remoção do peróxido de hidrogénio
	Fibrinolisinase	Dissolve os coágulos de fibrina
	Penicilinase	Hidrolisa a penicilina

	Elemento móvel catabólico de arginina: ACME-I/-II/-III	Parece evidenciar o papel de auxiliar na colonização
Envolvidos na adesão às células hospedeiras	Proteínas de ligação à fibronectina A e B	Adesinas para o fibrinogénio, fibronectina e elastina
	Adesina intercelular polissacarídea	Adesina para agregação; envolvida na formação do biofilme
	Proteína de aderência extracelular	Adesão às células hospedeiras; envolvida na formação do biofilme
Componentes estruturais	Cápsula	Inibe a quimiotaxia e a fagocitose; facilita a aderência a corpos estranhos
	Proteína A	Inibe a eliminação dos microrganismos mediada por anticorpos através da ligação dos recetores Fc de IgG1, IgG2 e IgG4; quimiotática para leucócitos; anti complemento
Toxinas	β - toxina (esfingomielinase C)	Atividade citolítica
	α – toxina	Toxina citolítica de formação de poros, que leva à lise celular
	Leucocidinas D, E, M e Panton-Valentine	Lisam os leucócitos através da formação de poros
	Toxinas exfoliativas (ETA e ETB)	Clivam as pontes intercelulares na camada granulosa da epiderme; superantigénio (estimula a proliferação das células T e a libertação de citocinas)
	Toxina do Síndrome do Choque Tóxico (TSST1)	Toxicidade endotelial (direta e mediada por citocinas); superantigénio
	Enterotoxinas	Toxicidade gastrointestinal; imunomoduladores através da sua atividade de superantigénio

2.1.2. Vias de transmissão

O modo de transmissão destas infeções ocorre, principalmente, por contacto direto com a pele infetada, porém *S. aureus* possui a capacidade de sobreviver longos períodos em objetos, sendo facilmente isolado de superfícies metálicas. Esta propriedade deve-se, essencialmente, à formação do biofilme, o que possibilita à bactéria colonizar dispositivos médicos (Xia, Gao, Kokudo, Hasegawa & Tang, 2013). Assim, como principais reservatórios de MRSA destacam-se as ambulâncias, o local de habitação dos doentes, as áreas públicas dos hospitais e o ar (Simões *et al.*, 2011). As mãos dos

profissionais de saúde constituem igualmente uma via de transmissão muito comum, pelo que é fulcral implementar boas práticas de higienização, por via a prevenir a ocorrência de infeções pela referida espécie (Peres, Cardoso & Pina, 2011).

2.1.3. Manifestações clínicas

S. aureus é a espécie do género estafilococos com maior impacto clínico, devido à sua capacidade de induzir inúmeras doenças, sobretudo em ambiente hospitalar. As doenças oriundas da infeção por *S. aureus* advêm de dois mecanismos distintos: através da produção de toxinas ou mediante invasão e destruição direta do tecido em causa (Murray *et al.*, 2004). Geralmente têm início pela colonização superficial, podendo levar a sépsis, se houver disseminação sistémica (Archer, 1998).

É responsável por inúmeras infeções, nomeadamente, da pele e tecidos moles, bacteriémias e sépsis, endocardites, pneumonias, infeções ósseas, doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) e síndrome do choque tóxico, entre outras (Tabela 4).

Tabela 4. Manifestações clínicas da infeção por *S. aureus* (adaptado de Zurita, Mejía & Gúzman-Blanco, 2010)

Origem da Infecção	Doença
Pele e Tecidos Moles	Impetigo, foliculite, furúnculos, carbúnculos, abscessos, celulite, piomiosite, infeções de feridas cirúrgicas e traumáticas
Associada a corpo estranho	Cateter intravascular, cateter urinário
Intravascular	Bacteriemia, sépsis, tromboflebite séptica, cardite infecciosa
Ossos e Articulações	Osteomielite séptica, artrite séptica
Trato Respiratório	Pneumonia, empiema, sinusite, otite média
Outras infeções invasivas	Meningite
Doenças provocadas por toxinas	Síndrome do choque tóxico estafilocócico (STSS), intoxicação alimentar, síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS), impetigo bolhoso, pneumonia necrotizante, osteomielite necrotizante

A nível hospitalar, as principais infeções provocadas por *S. aureus* são, essencialmente, as infeções da pele e tecidos moles (IPTM), as infeções da ferida cirúrgica, a

pneumonia, a bacteriemia e a sépsis. As IPTM mais comumente provocadas por *S. aureus* são os abscessos (58,8%), seguido da celulite (38,5%), foliculite/furunculose (9,1%) e impetigo (2,3%) (Hansra & Shinkai, 2011).

Relativamente às doenças respiratórias causadas por esta bactéria, podem dever-se a aspiração das secreções orais ou por disseminação de *S. aureus* de outro local distinto. A pneumonia por aspiração, afeta principalmente jovens e idosos, assim como doentes com comorbilidades ao nível do trato respiratório (ex.: DPOC), estando também associada a elevadas taxas de mortalidade (Murray *et al.*, 2004).

Além disso, a bacteriemia é adquirida sobretudo no hospital, geralmente após submissão a um procedimento cirúrgico ou derivado da utilização de cateter intravascular infetado (Murray *et al.*, 2004). Por fim, o choque séptico constitui a complicação mais severa consequente da bacteriemia por *S. aureus*, tendo a incidência vindo a aumentar (Boucher & Corey, 2008; Chen *et al.*, 2012).

2.2. Resistência aos antimicrobianos

2.2.1. Mecanismo de resistência à penicilina

A penicilina foi introduzida em meados de 1940, no entanto, após dois anos já se verificavam estirpes resistentes a nível hospitalar e, posteriormente, na comunidade (Figura 4).

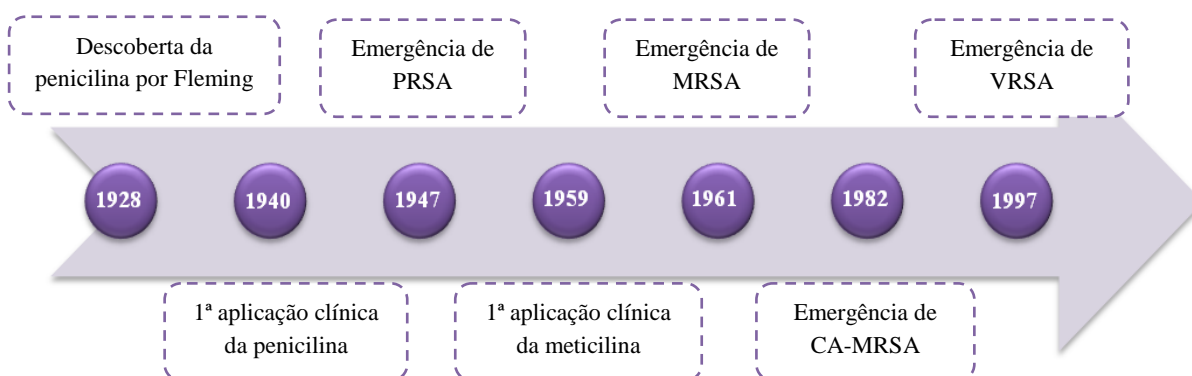


Figura 4. Evolução da emergência de resistências de *S. aureus* (adaptado de Deleo & Chambers, 2009; Skov & Jensen, 2009). Legenda: PRSA – *S. aureus* resistente à penicilina; MRSA – *S. aureus* resistente à meticilina; CA-MRSA – *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade; VRSA – *S. aureus* resistente à vancomicina

A resistência à penicilina surgiu da inativação do antimicrobiano pela enzima penicilinase (beta-lactamase penicilina-específica, de classe A) produzida pelas estirpes de *S. aureus* (Murray *et al.*, 2004). O gene para a formação da penicilinase – gene *blaZ* – encontra-se num elemento transponível de um plasmídeo e, após a sua expressão e produção da enzima, o anel beta-lactâmico é hidrolisado e, consequentemente, inativado (Figura 5) (Lowy, 2003). Esta enzima encontra-se frequentemente associada a genes de resistência a outros antibióticos, tais como os macrólidos, o ácido fusídico e os aminoglicosídeos (Mendes, 2010).

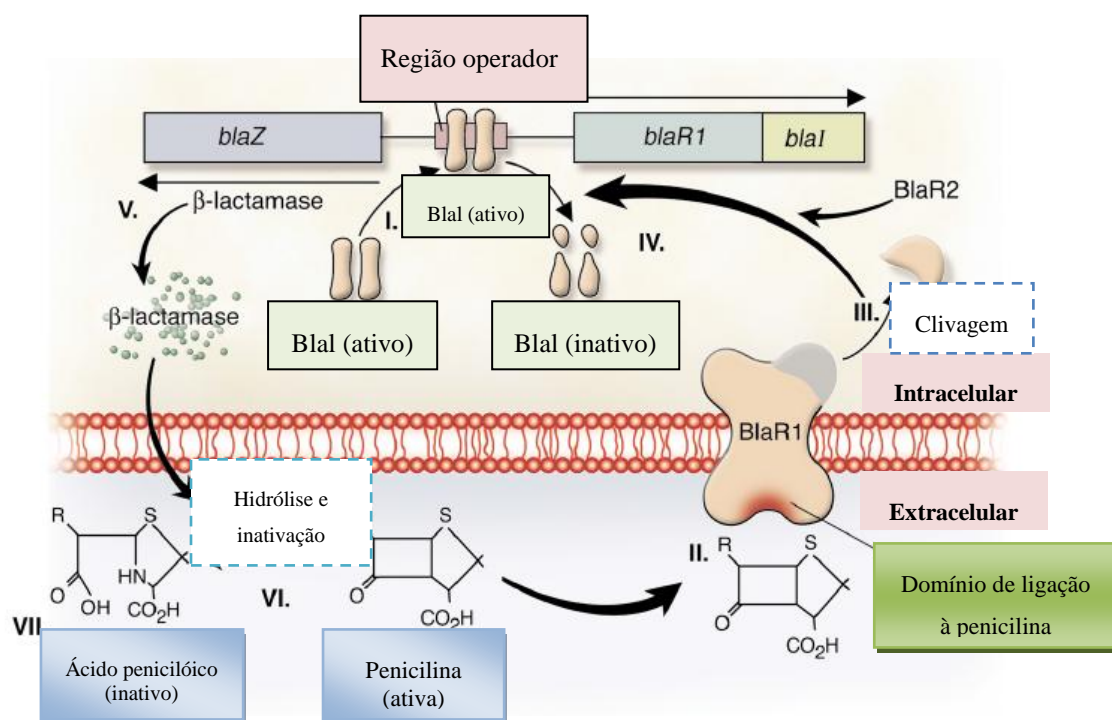


Figura 5. Mecanismo de síntese das beta-lactamases estafilocócicas na presença de penicilina (adaptado de Lowy, 2003)

2.2.2. Mecanismo de resistência à meticilina

A meticilina - beta-lactâmico resistente às penicilinas - emergiu aquando da resistência à penicilina, em 1961. Os beta-lactâmicos exercem atividade antibacteriana em função da sua capacidade de ligação às proteínas de ligação à penicilina (PBP), que são enzimas responsáveis pela formação do peptidoglicano da parede celular (Murray *et al.*, 2004). As PBP catalisam a reação de transpeptidação, crucial para a ligação cruzada das cadeias do peptidoglicano (Lowy, 2003). A resistência à meticilina ocorre através da aquisição do gene *mecA*, que se encontra sob o controlo regulatório dos genes *mecI* e *mecR1*, sendo que estes regulam a resposta do gene *mecA* aos beta-lactâmicos de forma

semelhante ao que sucede no gene *blaZ*, regulado pelos genes *blaR1* e *blaI* mediante a exposição à penicilina. Estes genes, associados a um complexo de genes que codificam para duas recombinases (CcrA e CcrB), estão incluídos num elemento móvel – uma ilha de resistência denominada *Staphylococcal Cassette Chromosome (SCC) mec*. São conhecidos sete subtipos de SCCmec com dimensões variáveis entre os 20,9 e 66,9 kb, sendo que cada elemento SCCmec se encontra dividido em três regiões J. Os SCCmec tipo IV, V, VI e VII provocam exclusivamente resistência aos beta-lactâmicos, ao passo que os SCCmec tipo I, II e III causam resistência a uma vasta gama de antimicrobianos, uma vez que contemplam plasmídeos e transposições adicionais (Deurenberg & Stobberingh, 2008). Os SCCmec tipo I-III estão tipicamente presentes nos clones adquiridos no hospital, HA-MRSA e raramente contêm o gene PVL, enquanto que os tipos IV-V se encontram nos clones adquiridos na comunidade - CA-MRSA. Adicionalmente, o gene *mecA* codifica para uma nova proteína de ligação à penicilina, PBP2a, com baixa afinidade para os beta-lactâmicos, pelo que não ocorre ligação da PBP2a à penicilina, conferindo à bactéria resistência a todos os antibióticos beta-lactâmicos, inclusive às cefalosporinas e aos carbapenemes (Oliveira & Tomasz, 2007; Mendes, 2010; Lencastre).

2.2.3. Mecanismo de resistência às quinolonas

As fluoroquinolonas, apesar de terem sido introduzidas para o tratamento das infeções por bactérias Gram-negativas, apresentam amplo espectro e eficácia nas infeções causadas por estafilococos. A resistência a esta classe de antimicrobianos ocorre pela aquisição de mutações cromossómicas espontâneas na topoisomerase IV (subunidade ParC) ou DNA girase (subunidade GyrB) ou, ainda, através da indução de uma bomba de efluxo (Lowy, 2003).

2.2.4. Mecanismo de resistência à vancomicina

Em 1997, verificou-se o primeiro caso de *S. aureus* com sensibilidade intermédia à vancomicina (VISA), no Japão. Esta estirpe apresentava uma concentração mínima inibitória (CMI) num intervalo de 8-16 µg/mL. Nos hetero-VISA, a CMI é inferior ou igual a 4 µg/mL, todavia, contêm subpopulações que crescem na presença de concentrações superiores de vancomicina (Mendes, 2010). Recentemente começaram a surgir estirpes de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) sendo que um dos casos

foi detetado em Portugal (Melo-Cristino, Resina, Manuel, Lito & Ramirez, 2013). A resistência observada nas estirpes VISA deve-se a um processo de aquisição sucessiva de mutações, que desencadeia uma diminuição da suscetibilidade ao antibiótico, resultante das alterações na biossíntese do peptidoglicano e que, consequentemente, levam a um aumento na espessura da parede celular, deixando os resíduos D-Ala-D-Ala mais expostos. Assim, há mais resíduos D-Ala-D-Ala disponíveis, permitindo que a vancomicina se ligue neste local, o que a impede de atuar no seu alvo, ou seja, na membrana citoplasmática (Lowy, 2003; Mendes, 2010). Nas estirpes VRSA, o mecanismo de resistência deriva da transferência do operão *vanA*, oriundo de estirpes de *Enterococcus faecalis* e que se encontra sob controlo regulatório de um sistema de transdução de sinal – genes *VanS* e *VanR* – genes esses que são ativados na presença da vancomicina (Lowy, 2003; Mendes, 2010). Deste modo, ocorre a produção de enzimas responsáveis pela síntese de precursores modificados do peptidoglicano que possuem na sua composição um terminal D-Ala-D-Lac, com afinidade reduzida para o antimicrobiano (Figura 6).

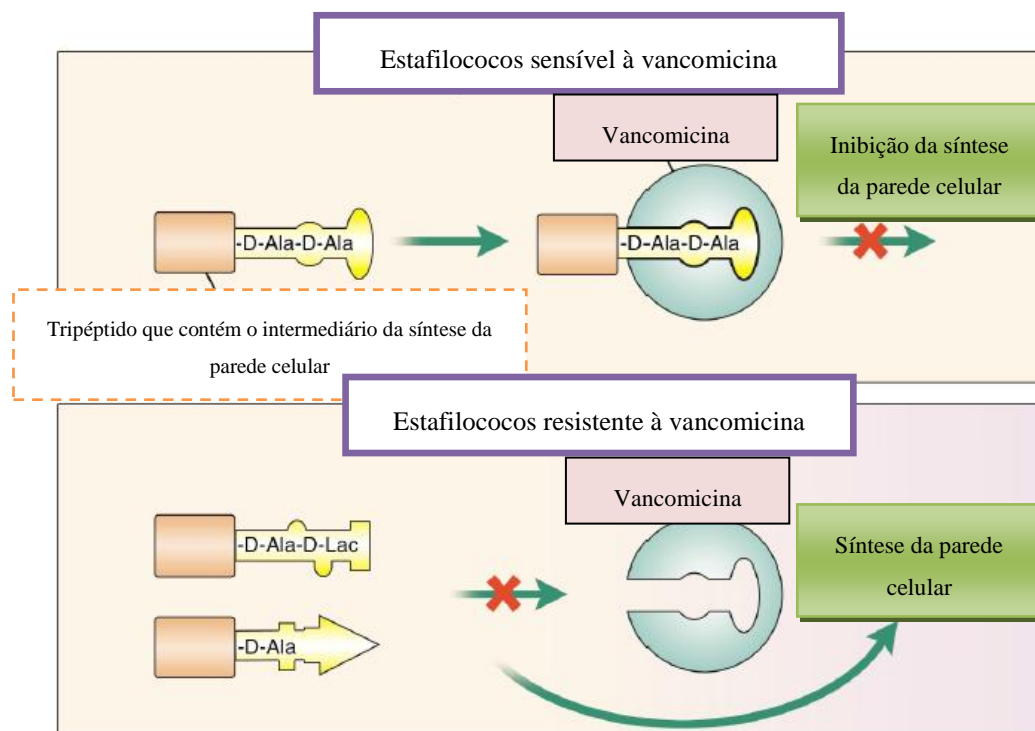


Figura 6. Mecanismo de resistência de VRSA (adaptado de Lowy, 2003)

Assim, segundo a classificação do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), dos EUA, a resistência total à vancomicina traduz-se por uma CMI superior a 16 µg/mL, pelo que os glicopeptídeos não devem ser utilizados no tratamento de infeções

provocadas por estirpes resistentes; no entanto, verificou-se que esta estirpe apresenta sensibilidade a diversos antibióticos antiestafilocócicos (Gould, 2013; Howden, Peleg & Stinear, 2014). Por outro lado, o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) classifica a resistência à vancomicina unicamente em duas categorias – suscetível ($\leq 2 \mu\text{g/mL}$) e resistente ($\geq 4 \mu\text{g/mL}$), ao passo que o CLSI considera três classes de resistência à vancomicina - suscetível ($\leq 2 \mu\text{g/mL}$), intermédia (4-8 $\mu\text{g/mL}$) e resistente ($\geq 16 \mu\text{g/mL}$) (Howden, Peleg & Stinear, 2014).

2.3. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

S. aureus resistente à meticilina (MRSA) é o principal microrganismo isolado nas infecções nosocomiais. Além da resistência aos beta-lactâmicos, usualmente revela-se resistente a uma série de classes de antimicrobianos, tais como: macrólidos (eritromicina), lincosamidas (clindamicina), aminoglicosídeos (gentamicina) e fusidanas (ácido fusídico) (Gurusamy, Koti, Toon, Wilson & Davidson, 2013).

Desde o primeiro surto de MRSA até ao final dos anos noventa, as infecções por *S. aureus* resistente restringiam-se ao ambiente hospitalar (Skov & Jensen, 2009). Porém, a problemática inerente ao aparecimento desta estirpe resistente tem vindo a agravar-se ao longo dos anos, devido ao aparecimento de surtos na comunidade (CA-MRSA) (Mendes, 2010).

Quanto à nomenclatura, existem quatro métodos de tipagem de *S. aureus*:

- Multilocus Sequence Typing (MLST), que diferencia os clones com base no perfil alélico (ST) e no complexo clonal (CC);
- Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE), baseado na análise de fragmentos de DNA genómico, sendo que o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) criou uma nomenclatura com a designação USA com base neste método;
- Spa typing, que consiste na análise de repetições em série para genes que codificam para a proteína A (*spa*);
- e, por fim, SCCmec typing que diferencia os diferentes clones de MRSA, com base nas combinações do gene *mec* e dos complexos Ccr; e cuja identificação requer a utilização de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (DeLeo & Chambers, 2009).

2.3.1. MRSA adquirido no Hospital (HA-MRSA)

As infeções por HA-MRSA constituem a principal causa de IN e afetam doentes hospitalizados, que adquiriram a infeção num período mínimo de 48 horas após o internamento (Hansra & Shinkai, 2011). São responsáveis por elevada morbilidade e mortalidade, induzindo um tempo de hospitalização prolongado resultante do atraso no início da terapêutica adequada (Itani, Weigelt, Li & Duttagupta, 2005; Simões *et al.*, 2011). Além disto, levam à readmissão hospitalar num curto período de tempo (Emerson *et al.*, 2012). Os fatores de risco frequentemente descritos nas infeções por HA-MRSA são: história de infeções por MRSA; hospitalização no ano precedente; procedimentos invasivos, como a introdução de cateteres vascular e urinário; cirurgia prévia num período de 30 dias; e recurso prévio, num período de 90 dias, a agentes antimicrobianos, tais como as cefalosporinas, a amoxicilina/clavulanato, as fluoroquinolonas e os macrólidos (Graffunder, 2002; McCarthy, Sullivan, Gaynes & Rimland, 2010; Peres, Cardoso & Pina, 2011).

Tal como referido anteriormente, os clones multirresistentes SCCmec tipo I-III encontram-se tipicamente nas estirpes hospitalares. Desde os anos 60 detetaram-se, em diferentes regiões do mundo, cinco tipos de clones distintos responsáveis por pandemias, – ST5 (CC5), ST8 (CC8), ST22 (CC22), ST36 (CC20) e ST45 (CC45) – e que demonstraram estar, sobretudo, associados às infeções nosocomiais. Estes clones continham os três tipos de elementos associados às IN, à exceção do ST22 que contém uma SCCmec tipo IV (DeLeo, Otto, Kreiswirth & Chambers, 2010).

Atualmente verifica-se que a barreira entre CA-MRSA e HA-MRSA encontra-se cada vez menos delimitada, visto que a estirpe CA-MRSA tem vindo a ser responsável por infeções a nível hospitalar, assim como os clones indutores de infeções hospitalares têm vindo a afetar a comunidade (Nazareth *et al.*, 2012; Espadinha *et al.*, 2013; Tavares, Miragaia, Rolo, Coelho & Lencastre, 2013). Tal facto parece dever-se à contínua circulação dos clones epidémicos EMRSA-15 (ST22-IV) e EMRSA-16 (ST36-II), sendo desconhecida a causa do sucesso e do aparecimento do último (Skov & Jensen, 2009; Unlemann, Otto, Lowy & DeLeo, 2014).

2.3.2. MRSA adquirido na comunidade (CA-MRSA)

As infecções por CA-MRSA foram inicialmente reportadas entre 1997 e 1999, onde se verificou que a estirpe responsável - MW2 - aparentemente possuía genes *SCCmec* tipo IV, uma ilha de patogenicidade *SaPI3* e um bacteriófago *Sa2*. Posteriormente, inúmeros investigadores demonstraram que o CA-MRSA pode estar relacionado com clones de *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) que apresentam genes que produzem a leucocidina PVL (Lencastre, Oliveira & Tomasz, 2007; Boucher & Corey, 2008). Atualmente são conhecidos cinco clones principais associados à estirpe CA-MRSA: ST1-IV (USA400, CC1), ST8-IV (USA300, CC8), ST30-IV (Pacífico/Oceânia, CC30), ST59-IV e V (USA1000, Taiwan; sem complexo clonal definido) e ST80-IV (Europeu, sem complexo clonal definido) (DeLeo & Chambers, 2009). O USA300 apresenta uma elevada capacidade de disseminação, encontrando-se presente em todo o mundo, além de se encontrar, igualmente, associado a infecções hospitalares (DeLeo, Otto, Kreiswirth & Chambers, 2010).

Os surtos na comunidade, que inicialmente pareciam estar exclusivamente relacionados com a toxicod dependência e a homossexualidade, apresentam agora uma série de fatores de risco, que se encontram citados na tabela 5 (Sztramko *et al.*, 2007; Boucher & Corey, 2008).

Tabela 5. Fatores de risco das infecções por MRSA adquiridas em meio hospitalar e na comunidade (adaptado de Boucher & Corey, 2008; Kennedy & DeLeo, 2009; Peres, Cardoso & Pina, 2011)

Fatores de risco das infecções por MRSA	
HA-MRSA	CA-MRSA
Hospitalização prévia	Crianças (idade inferior a 2 anos) ou idosos (superior ou igual a 65 anos)
Procedimentos invasivos - introdução de cateteres	Atletas
Cirurgia prévia (≤ 30 dias)	Toxicod dependentes
Consumo de antibióticos (≤ 90 dias)	Relações sexuais entre homossexuais
Medidas de higiene deficientes	Militares
Colonização	Raça negra
	Doença do trato respiratório (pneumonia ou gripe)
	Infeção da pele e tecidos moles
	Pessoas residentes em prisões ou lares
	História de contato com indivíduo colonizado ou infetado por MRSA
	Donos de animais domésticos

Adicionalmente, a estirpe CA-MRSA difere do ponto de vista epidemiológico, genotípico e fenotípico da estirpe de HA-MRSA (Figura 7). Não obstante, embora a infecção por MRSA represente um grave problema a nível hospitalar, na comunidade a sua prevalência permanece baixa, afetando principalmente crianças e jovens. Por outro lado, modelos matemáticos sugerem que o CA-MRSA manifesta potencial para tornar-se endémico na comunidade, o que também influenciará o controlo destas infeções a nível hospitalar (Nazareth *et al.*, 2013).

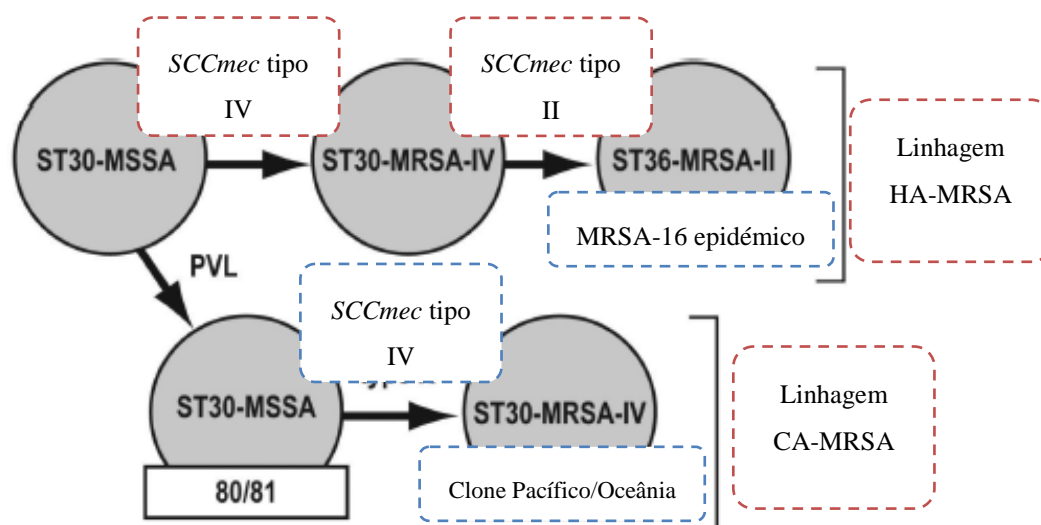


Figura 7. Evolução da aquisição de resistência em meio hospitalar e na comunidade (adaptado de Boucher & Corey, 2008)

Assim, as infeções por CA-MRSA diferenciam-se das HA-MRSA no âmbito dos fatores de risco, na suscetibilidade aos antimicrobianos e na presença de determinantes genéticos de virulência distintos, como por exemplo a PVL e o componente móvel catabólico de arginina (ACME) (Boucher & Corey, 2008; Espadinha *et al.*, 2013). As estirpes associadas às infeções na comunidade raramente apresentam resistência a diversos antibióticos, tal como sucede nas estirpes hospitalares (Nordmann, Naas, Fortineau & Poirel, 2007; Carvalho, Mamizuka & Filho, 2009). Além disso, a grande maioria das infeções provocadas por CA-MRSA geralmente são infeções localizadas (IPTM), ao passo que as infeções por HA-MRSA são responsáveis por uma série de infeções, como: a pneumonia, a ITU relacionada com a algaliação e a bacteriémia (Herman, Kee, Moores & Ross, 2008). Consequentemente, o tratamento é também distinto, pelo que nas infeções por CA-MRSA geralmente é implementado um regime terapêutico com cotrimoxazol, clindamicina ou tetraciclina, enquanto que o tratamento

das infeções por HA-MRSA é feito, normalmente, com recurso a glicopeptídeos como a vancomicina (Hanshra & Shinkai, 2011). As principais diferenças entre as estirpes hospitalares e comunitárias encontram-se resumidas na tabela 6.

Tabela 6. Diferenças entre as infeções provocadas por CA-MRSA e HA-MRSA (adaptado de Diederer & Kluytmans, 2006)

	CA-MRSA	HA-MRSA
Infeções	IPTM	Infeções respiratórias, ITU, Bacteriémia, entre outras
Epidemiologia	Múltiplos clones associados	Disseminação de poucos clones
Condição subjacente	Dermatológica	Fatores de risco das IN
Idade	Jovens	Idosos
Resistência	Suscetibilidade a múltiplas classes de antibióticos	Resistência a múltiplas classes de antibióticos
Caraterização genotípica	Sobretudo SCCmec tipo IV Presença de PVL	Principalmente SCCmec tipo I, II e III Ausência de PVL

Legenda: CA-MRSA – MRSA adquirido na comunidade; HA-MRSA – MRSA adquirido no hospital; IPTM – infeções da pele e tecidos moles; ITU – infeções do trato urinário; IN – infeções nosocomiais; PVL – leucocidina Pantón-Valentine

2.3.3. Epidemiologia das infeções por HA-MRSA na Europa e em Portugal

A metilicina foi introduzida em 1960, contudo, não tardou até ao desenvolvimento de estirpes resistentes ao antibiótico, pelo que as taxas de resistência dispararam um ano após a sua introdução, em Londres, onde se verificou a presença de cerca de 5000 isolados com resistência. Porém, entre os anos setenta e o início dos anos noventa, a prevalência das infeções por MRSA diminuiu (WHO, s.d.).

Na Europa, as taxas das infeções por MRSA são extremamente variáveis, sendo que as taxas mais alarmantes detetam-se nos países do sul da Europa. Apesar de se verificar o aumento de resistências de *S. aureus* - sobretudo entre 2009 e 2012 - nalguns países permanece relativamente baixa, na ordem de 1%. A Suécia constitui o país europeu com as taxas mais baixas da Europa (0,7%), seguido da Dinamarca, Noruega e Holanda (1,3%) (Figura 8) (DGS, 2013). Ao cruzar estes dados com a informação respeitante ao consumo de antibióticos, observa-se que nestes países o recurso à antibioterapia é, de facto, muito baixo, o que permite também confirmar o impacto do consumo antibiótico nas taxas de resistência. Adicionalmente, nos países norte europeus, com as mais baixas

taxas de resistência, verifica-se a implementação de programas de prevenção e controlo destas infeções, através de estratégias de “detecção e destruição”, que incluem o *screening* dos familiares dos doentes e dos profissionais de saúde, o isolamento dos doentes, a descolonização dos portadores de MRSA e a aplicação de medidas de higiene rigorosas (Struelens & Monnet, 2010). Nalguns países como a Áustria, a França e a Irlanda tem-se denotado um declínio na prevalência de HA-MRSA, no entanto, na maioria dos países da Europa as taxas de resistência mantêm-se constantes (ECDC, 2013).

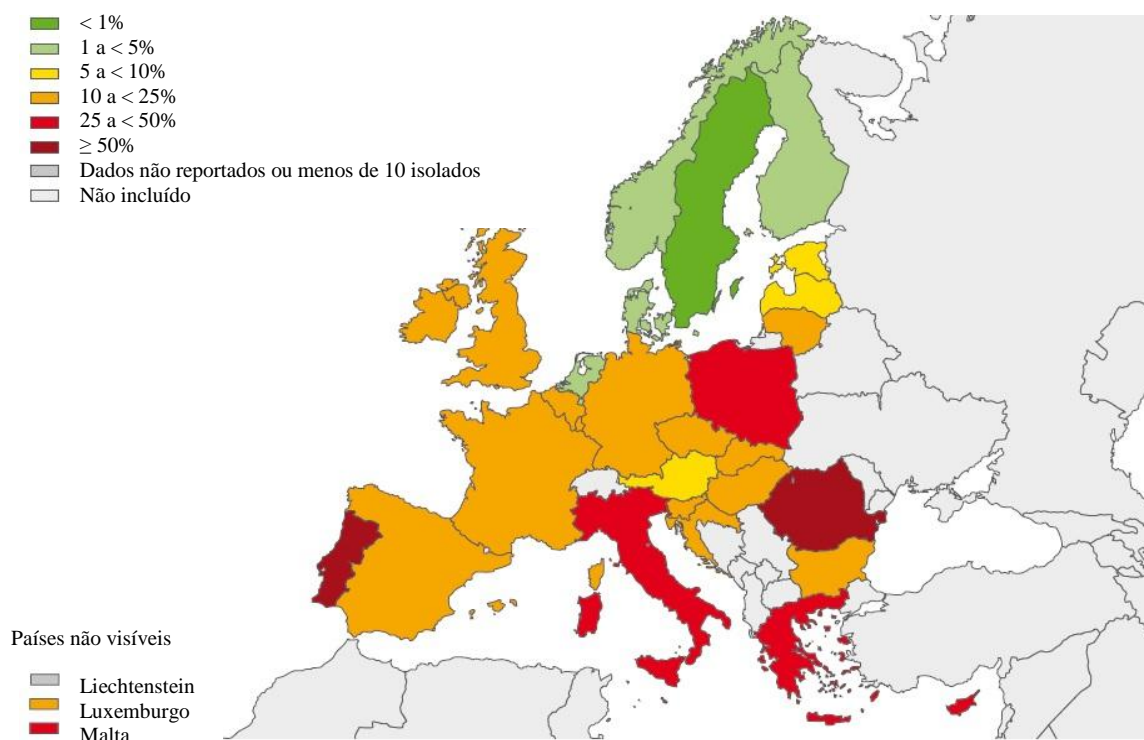


Figura 8. Percentagem de isolados invasivos de MRSA, na Europa, em 2012 (adaptado de ECDC, 2013)

Segundo o relatório anual de vigilância de resistências aos antimicrobianos do ECDC, respeitante ao ano de 2012, Portugal apresentava a segunda taxa de resistência de *S. aureus* mais elevada da Europa (53,8%), atrás da Roménia (53,9%) (ECDC, 2013). Através da figura 9, é possível concluir que, apesar do declínio ocorrido em 2009, a resistência de *S. aureus* tem aumentado drasticamente na última década (DGS, 2013). Em contrapartida, entre 2011 e 2012 observou-se uma descida da taxa de resistência na ordem dos 0,8% (de 54,6% para 53,8%) (ECDC, 2013). Além disso, em 2012, foi implementado um inquérito de prevalência nos hospitais portugueses, integrado num estudo europeu do ECDC, onde se detetou uma taxa de resistência de *S. aureus* de 73,7%, valor discrepante do mencionado anteriormente. No entanto, este estudo pode

não ser representativo, uma vez que decorreu num período de tempo limitado – de 23 de maio a 8 de junho de 2012 (Pina, Paiva, Nogueira & Silva, 2013). Não obstante, o relatório primeiramente mencionado refere-se exclusivamente a colheitas de amostras de sangue e de líquido cefalorraquidiano, pelo que os valores de resistência podem ter sido subestimados, sobretudo tendo em conta que esta bactéria constitui o principal agente etiológico das IPTM (ECDC, 2013).

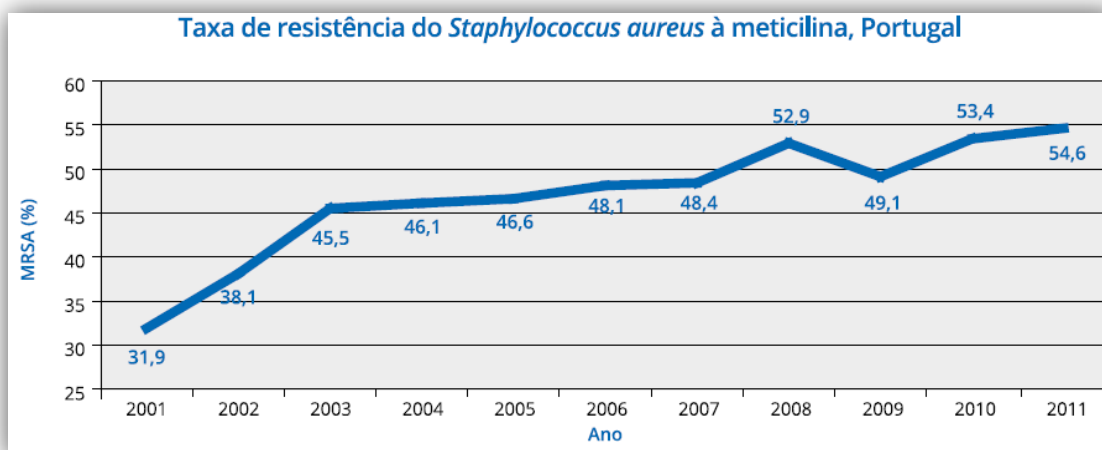


Figura 9. Evolução da taxa de MRSA, entre 2001 e 2011, em Portugal (retirado de DGS, 2013)

Tal como supramencionado, Portugal apresenta um elevado consumo de antibióticos, principalmente no ambulatório. Assim, tendo em conta o insucesso da implementação das medidas de controlo e prevenção que têm vindo a ser instituídas de forma a melhorar este panorama atual, podemos prever que o consumo de antibióticos pode ser o principal potenciador da emergência de resistências. É necessário ter em conta que o aumento de resistências aos antimicrobianos leva ao recurso a uma antibioterapia de mais amplo espetro, de modo a prevenir o insucesso terapêutico. Porém, a implementação destes regimes terapêuticos acarretam um aumento da pressão antibiótica, potenciando o aparecimento de estirpes multirresistentes (DGS, 2013).

Por fim, as infeções por *S. aureus* apresentam uma prevalência de 18% sob o total das IN, tratando-se do principal agente patogénico isolado em meio hospitalar (Pina, Paiva, Nogueira & Silva, 2013).

2.4. Diagnóstico laboratorial

A identificação da espécie *S. aureus* pode ser feita através da aplicação de uma série de testes laboratoriais, nomeadamente o teste coagulase, os testes de aglutinação em látex, o teste de detecção da DNase, os testes bioquímicos e os testes moleculares (Tabela 7), sendo que uma das problemáticas das infeções por MRSA é a detecção precoce do microrganismo (WHO, s.d.).

A resistência à meticilina é definida através de uma CMI superior a 2µg/mL de oxacilina (Monteiro, 1993). Existem diversos métodos para testar a sensibilidade à meticilina/oxacilina, sendo que os mais conhecidos são os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos – método de difusão em disco (Zurita *et al.*, 2010). O método de *screening* em agar Mueller-Hinton revela-se bastante fiável, possibilitando a detecção de várias estirpes em simultâneo e a confirmação da suspeita de MRSA, após o método de difusão em disco. No entanto, o método definitivo de verificação da resistência ao antimicrobiano é o teste de detecção do gene PBP2a por PCR, o qual tem como desvantagem o facto de ser dispendioso (Murray *et al.*, 2004; National Clinical Effectiveness Committee, 2013).

Tabela 7. Principais métodos de diagnóstico das infeções por *S. aureus* e MRSA (adaptado de Brown *et al.*, 2005; Zurita *et al.*, 2010)

Teste	Fundamento
Identificação de <i>S. aureus</i>	
Teste coagulase	O mais fiável e barato. Rápido e fácil.
Teste de detecção da desoxirribonuclease (DNase)	Requerem confirmação à posteriori, uma vez que algumas espécies coagulase negativas podem apresentar um resultado DNase positivo.
Testes bioquímicos	Testes lentos, mais dispendiosos que os testes coagulase e de aglutinação em látex.
Testes de suscetibilidade à meticilina (oxacilina)	
Método da diluição	<p>Teste a 2% de NaCl e com um inóculo com densidade de 10⁴ UFC/mL; incubação de 24h a 33-35°C.</p> <p>Teste realizado no meio Mueller-Hinton, com concentração de 2% de NaCl e um inóculo com densidade de 5x10⁵ UFC/mL; incubação de 24h, a 33-35°C.</p>
<p>a) Diluição em agar</p> <p>b) Microdiluição em tubo</p>	

Método <i>Etest</i>	Fornece um resultado de CMI; vantajosos comparativamente a outros métodos de determinação de CMI pela facilidade de configuração.
Determinação da CMI em meio líquido	Determina a CMI e compara com os <i>breakpoints</i> (2mg/mL para a oxacilina e 4mg/mL para a metilicina).
Método de <i>screening</i> em agar com oxacilina	Método recomendado para detecção de colónias isoladas e como método de confirmação no caso de suspeita de estirpes resistentes após implementação do método de difusão em disco.
Método de difusão em disco (Kirby-Bauer)	As estirpes hiper-produtoras de penicilinase podem originar zonas de inibição da metilicina/oxacilina muito pequenas (falsos positivos); os testes com cefoxitina aparentam não ser afetados por este fator.
Métodos moleculares	Permitem detetar a presença do gene <i>mecA</i> ; ensaios radioativos, PCR, entre outros. Simples execução e permitem a confirmação de MRSA.

2.5. Tratamento das infeções por *Staphylococcus aureus*

As IPTM constituem a manifestação clínica mais comum provocada por *S. aureus* (Bradley, 1999). O tratamento das IPTM não complicadas é feito, essencialmente, através de procedimentos como a incisão e a drenagem (Figura 10). No entanto, na presença de determinados fatores de risco, é necessário recorrer aos antimicrobianos. Como fatores de risco destacam-se: idade avançada; ausência de resposta ao tratamento de incisão e drenagem; infeção local severa; presença de sinais ou sintomas sistémicos; imunossupressão ou comorbilidades, como HIV e diabetes mellitus; abscesso localizado em região de difícil acesso; flebite séptica; história ou fatores de risco de MRSA; e doentes que residem em locais com elevada prevalência de infeções por MRSA (Forcade, Widerhold, Ryan, Talbert & Frei, 2012). A IDSA publicou recentemente *guidelines* de tratamento destas infeções, tendo em conta a emergência das infeções por MRSA na comunidade, da elevada prevalência das infeções provocadas por este microrganismo resistente e das novas alternativas terapêuticas, abrangendo os doentes internados com IPTM severa (Stevens *et al.*, 2014).

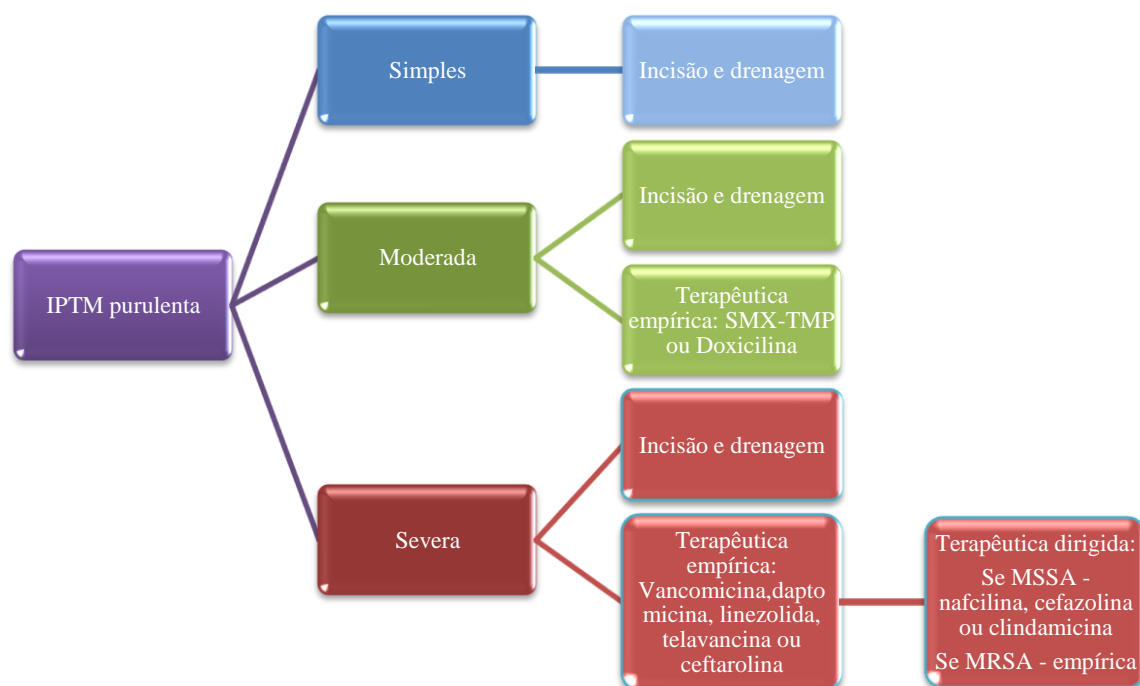


Figura 10. *Guidelines* da IDSA no tratamento de IPTM purulenta (adaptado de Stevens *et al.*, 2014).

Legenda: IPTM – infecções da pele e tecidos moles; SMX-TMP – cotrimoxazol; MSSA – *S. aureus* sensível à meticilina; MRSA – *S. aureus* resistente à meticilina

A FDA aprovou este ano a introdução de três fármacos – tedizolida, dalbavancina e oritavancina - no tratamento das IPTM provocadas por bactérias Gram-positivas, como *S. aureus* (suscetível ou resistente à meticilina) e estreptococos (Hand, 2014). Relativamente ao fosfato de tedizolida (pró-fármaco do tedizolida), pertencente à classe das oxazolidinonas (tal como o linezolida), revelou eficácia e segurança semelhante à do linezolida, com a vantagem de permitir a administração de uma toma única de 200mg por dia. Este novo antimicrobiano manifesta uma potência 4-8 vezes superior comparativamente ao linezolida, além de atuar sobre estirpes resistentes ao último (Prokocimer, Bien, Deanda, Pillar & Bartizal, 2012; Sahre *et al.*, 2012; Lowes, 2014).

Quanto à dalbavancina, trata-se dum glicopeptídeo administrado por via intravenosa, com eficácia demonstrada no tratamento de IPTM complicadas (Brooks, 2014a). Este novo fármaco apresenta vantagem terapêutica face aos mais antigos no âmbito da posologia, pois requer somente duas administrações semanais. Por outro lado, apesar de apresentar o mesmo mecanismo de ação da vancomicina, não revela resistência cruzada com este fármaco, pelo que apresenta eficácia terapêutica no tratamento de infeções provocadas por VRE, VISA e VRSA (Seltzer *et al.*, 2003).

Por fim, os ensaios clínicos realizados para testar a oritavancina (também da classe dos glicopeptídeos) demonstraram que este novo antibiótico evidencia eficácia semelhante à vancomicina, sendo igualmente administrado por via endovenosa (Brooks, 2014b). Corey *et al.* (2014) observaram que este antimicrobiano promissor revela vantagens terapêuticas comparativamente à vancomicina, na medida em que uma dose única de oritavancina, aparentemente, surte a mesma eficácia que um regime terapêutico de vancomicina com duração entre a 7-10 dias, devido às propriedades farmacocinéticas deste novo composto, nomeadamente a elevada semivida (100h). Além disso, não requer a monitorização terapêutica, manifestando segurança nos doentes renais e hepáticos (Corey *et al.*, 2014).

2.5.1. Terapêutica antibiótica no tratamento das infeções por MSSA

A terapêutica antibiótica das infeções provocadas por MSSA é feita geralmente com recurso às penicilinas resistentes às penicilinasas (PRP), tais como a meticilina, a oxacilina, a flucloxacilina (disponível em Portugal), a dicloxacilina e a nafcilina, nos doentes não alérgicos à penicilina. Como alternativa é comum a administração de cefalosporinas de 1ª geração, como a cefalexina e a cefazolina, sendo o tratamento antibiótico e a duração do mesmo dependentes do local da infeção. Na tabela 8 encontram-se mencionados os antimicrobianos recomendados no tratamento das infeções por MSSA e respetiva duração da terapêutica, onde não constam informações respeitantes à posologia do tratamento, em adultos e crianças. Adicionalmente, a vancomicina constitui uma alternativa terapêutica unicamente em situações de alergia demonstrada às penicilinas ou suspeita de tratar-se de uma estirpe resistente (Bamberger & Boyd, 2005).

Tabela 8. Tratamento das infeções por MSSA (adaptado de Bamberger & Boyd, 2005)

	Terapêutica de 1ª linha	Terapêutica alternativa	Duração do tratamento
Infeções da pele não complicadas	Cefalexina ou Dicloxacilina (PRP)	Clindamicina	5-7 dias
IPTM complicadas	Flucloxacilina (PRP)	Cefazolina ou Clindamicina	2-4 semanas
Bacteriémia	Flucloxacilina	Cefazolina ou Vancomicina	2-4 semanas

Infeções associadas à cateterização	Flucloxacilina	Cefazolina ou Vancomicina	2-4 semanas
Osteomielite	Flucloxacilina ou Cefazolina	Clindamicina ou Quinolona+Rifampicina	4-6 dias
Pneumonia	Flucloxacilina	Vancomicina ou Clindamicina	10-14 dias

2.5.2. *Guidelines* de tratamento em infeções provocadas por MRSA

A vancomicina constitui a terapêutica empírica de primeira linha das infeções por MRSA (Tabela 9), no entanto, tal como supramencionado, atualmente este antibiótico encontra-se também associado à emergência de resistências, sendo que o primeiro caso de estirpe de *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) na Europa foi detetado em Portugal, facto alarmante sobretudo tendo em conta que Portugal representa dos países com maiores taxas de MRSA, bem como de *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE) (Melo-Cristino *et al.*, 2013).

Consequentemente, com a emergência das estirpes resistentes à vancomicina surgiu a necessidade de recorrer a outros antimicrobianos igualmente eficazes no tratamento das infeções por MRSA, VISA e VRSA (Peng *et al.*, 2013). A vancomicina apresenta ainda como desvantagens, a margem terapêutica estreita e a necessidade de administração por via intravenosa (Itani, Weigelt, Li & Duttagupta, 2005).

Tabela 9. *Guidelines* da IDSA para o tratamento das infeções por MRSA, em adultos e crianças (adaptado de Sipahi *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2011)

Manifestação clínica	Tratamento	
	Adultos	Crianças
<i>Infeções da pele e dos tecidos moles (IPTM)</i>		
Abcesso cutâneo (simples e furúnculo)	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas incisão e drenagem - Associar antibioterapia se: <ul style="list-style-type: none"> • Doença grave/extensa • Progressão grave na presença de celulite associada • Sinais ou sintomas de doença sistémica • Presença de comorbilidades ou 	<ul style="list-style-type: none"> - Infeções cutâneas menores como impetigo e lesões secundariamente afetadas pode utilizar-se mupirocina a 2%, em pomada tópica - Não utilizar tetraciclina em crianças com idade inferior a 8

	<p>imunodepressão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extremos de idade • Abscesso em zona de difícil drenagem (face, mãos, genitais) • Flebite séptica associada • Ausência de resposta à incisão e drenagem 	anos
Doentes ambulatoriais com celulite purulenta	<p>- Clindamicina 300-450mg <i>per os</i> 3xdia</p> <p>- Sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) 1-2comprimidos com o dobro da dose normal, <i>per os</i> 2xdia</p> <p>- Doxiciclina 100mg <i>per os</i> 2xdia</p> <p>- Minociclina 200mg 1xdia e depois 100mg <i>per os</i> 2xdia</p> <p>- Linezolida 600mg <i>per os</i> 2xdia</p>	<p>- Clindamicina 10-13mg/kg/dose <i>per os</i> a cada 6-8h</p>
Doentes ambulatoriais com celulite não purulenta	<p>- Tratamento empírico para infeção por <i>Streptococcus</i> beta-hemolíticos</p> <p>- Doentes sem resposta: cobertura empírica para CA-MRSA</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ β-lactâmico como cefalexina e dicloxacilina 500mg <i>per os</i> 1xdia ✓ Clindamicina 300-450mg VO 3xdia ✓ Linezolida 600mg <i>per os</i> 2xdia <p>Se necessidade de cobertura para estreptococos e CA-MRSA: clindamicina ou SMX-TMP ou tetraciclina + beta-lactâmico (amoxicilina) ou linezolida isolada</p>	<p>- Trimetoprim 4-6mg/kg/dose, sulfametoxazol 20-30 mg/kg/dose <i>per os</i> a cada 12h</p> <p>- Doxiciclina: $\leq 45\text{kg}$ – 2mg/kg/dose a cada 12h; $> 45\text{kg}$ – 100mg <i>per os</i> 2xdia</p>
Doentes hospitalizados com IPTM complicada - Infecções mais profundas de partes moles	<p>- Desbridamento cirúrgico + Antibiótico de amplo espectro + tratamento empírico</p> <p>- Terapêutica empírica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina 15-20mg/kg/dose intravenosa (IV), a cada 8-12h 	<p>- Vancomicina 15mg/kg/dose IV a cada 6h</p> <p>- Se o doente estiver estável sem bacteriémia ou infeção intravascular, pode optar-se</p>

<p>- Infecções de feridas cirúrgicas/traumáticas</p> <p>- Grandes abscessos ou celulites</p> <p>- Úlceras ou queimaduras infetadas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Linezolida oral ou IV 600 mg 2x dia ✓ Daptomicina 4mg/kg/dose IV 1xdia ✓ Telavancina 10 mg/kg/dose IV 1xdia ✓ Clindamicina 600 mg IV ou oral 3xdia <p>Pode considerar-se um antibiótico beta-lactâmico, como a cefazolina, em doentes internados com celulite não purulenta, com modificação para o tratamento ativo contra MRSA se não houver resposta clínica</p> <p>O tratamento deve apresentar uma duração de 7 a 14 dias, no entanto, deve ser individualizado com base na resposta clínica do doente</p> <p>Recomendam-se as culturas de abscessos e outras IPTM em doentes tratados com antibióticos, com infeção local grave ou sinais de doença sistémica, doentes que não responderam ao tratamento inicial ou se houver suspeita de um surto da doença</p>	<p>por clindamicina 10-13mg/kg/dose IV, a cada 6-8h (se o índice de resistência à clindamicina for baixo)</p> <p>- Alternativa: Linezolida 600mg <i>per os</i> /IV 2xdia, em crianças com idade superior ou igual a 12 anos e 10 mg/Kg/dose <i>per os</i> /IV a cada 8h se criança com menos de 12 anos</p>
<p>Bacteriémia e Endocardite Infeciosa</p>		
<p>Bacteriémia</p>	<p><u>Não complicada:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina 15-20mg/kg/dose IV, a cada 8-12h ou daptomicina 6mg/kg/dose IV 1xdia <p>Duração mínima de duas semanas</p> <p><u>Complicada:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina ou Daptomicina 6mg/kg/dose IV ou 8-10 mg/kg/dose 1xdia <p>Duração: 4-6 semanas</p>	<p>Vancomicina 15 mg/kg/dose IV a cada 6h</p> <p>Duração entre 2-6 semanas (dependendo da fonte, da presença de infeção intravascular e de focos metastáticos de infeção)</p>

Endocardite infecciosa	<p><u>Válvula nativa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina 15-20mg/kg/dose IV, a cada 8-12h ou daptomicina 6mg/kg/dose IV 1xdia, durante 6 semanas <p><u>Prótese Valvular:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina 15-20mg/kg/dose IV, a cada 8-12h + Rifampicina 300mg <i>per os</i> /IV a cada 8h, durante 2 semanas 	
Pneumonia		
Pneumonia	<p><u>Pneumonia grave adquirida na comunidade:</u></p> <p>- Tratamento empírico para MRSA, enquanto se aguardam os resultados da cultura</p> <p><u>Pneumonia por HA-MRSA ou por MRSA-CA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina 15-20mg/kg/dose IV, a cada 8-12h ✓ Alternativas: Linezolida 600mg <i>per os</i> /IV 2xdia ou clindamicina 600mg <i>per os</i>/IV 3xdia, durante 7-21 dias <p><u>Pneumonia por MRSA complicada por empiema:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Antibiótico + procedimento de drenagem 	<p>- Vancomicina 15 mg/kg/dose IV a cada 6h</p> <p>- Se estável sem bacteriémia ou infecção intravascular: clindamicina 10-13mg/kg/dose IV, a cada 6-8h se o índice de resistência à clindamicina for baixo</p> <p>- Crianças acima de 12 anos de idade: Linezolida 600mg <i>per os</i> /IV 2xdia</p> <p>- Crianças com menos de 12 anos: Linezolida 10 mg/kg/dose a cada 8h</p>
Infeções Ósseas e Articulares		
Osteomielite	<p>- Desbridamento cirúrgico e drenagem dos abscessos das partes moles associados</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina 15-20mg/kg/dose IV, a cada 8-12h ✓ Daptomicina 6mg/kg/dose IV 1xdia ✓ SMX-TMP 4mg/kg/dose de TMP 	<p>- Vancomicina 15 mg/kg/dose IV, a cada 6h.</p> <p>- Se doente estável pode usar-se clindamicina 10-</p>

	<p>2xdia + Rifampicina 600mg 1xdia</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Linezolida 600mg 2xdia ✓ Clindamicina 600mg a cada 8h <p>Duração mínima de 8semanas + 1-3meses adicionais com tratamento combinado de rifampicina+SMX-TMP, doxiciclina-minociclina, clindamicina ou uma fluoroquinolona</p>	<p>13mg/kg/dose IV a cada 6-8h</p> <p>Ciclo mínimo de 2-4 semanas para artrite séptica e de 4-6semanas para a osteomielite</p> <p>Alternativas: daptomicina 6mg/kg/dia IV 1xdia ou linezolida 600mg <i>per os</i>/IV 2xdia para crianças com mais de 12 anos e 10mg/kg/dose a cada 8h para crianças com idade inferior a 12 anos</p>
Artrite Séptica	<p>Realizar sempre drenagem ou desbridamento do espaço articular</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina 15-20mg/kg/dose IV, a cada 8-12h <p>Alternativas: Daptomicina 6mg/kg/dose IV 1xdia, SMX-TMP 4mg/kg/dose de TMP 2xdia + Rifampicina 600mg 1xdia, Linezolida 600mg 2xdia, Clindamicina 600mg a cada 8h</p> <p>Ciclo de 3-4 semanas de tratamento</p>	
Infecções do Sistema Nervoso Central (SNC)		
Meningite	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina 15-20mg/kg/dose IV, a cada 8-12h, 2 semanas <p>A vancomicina geralmente não atravessa a BHE na ausência de inflamação, pelo que pode optar-se pelo tratamento combinado com rifampicina (600mg/dia ou 300-450 mg 2xdia)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Alternativas: Linezolida 600mg <i>per os</i> /IV 2xdia ou SMX-TMP 5mg/kg/dose a cada 8-12h 	<p>Vancomicina 15mg/kg/dose IV, a cada 6h</p> <p>Alternativa: Linezolida 10mg/kg/dose <i>per os</i>/IV a cada 8h</p>
Abcesso cerebral, empiema subdural e abcesso espinhal epidural	<p>- Avaliação neurocirúrgica para incisão e drenagem</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vancomicina IV, 4-6 semanas <p>Pode adicionar-se rifampicina 600mg/dia ou</p>	
Trombose Séptica do		

Seio Cavernoso ou do Seio Venoso Dural	300-450mg 2xdia ✓ Alternativas: Linezolida 600mg <i>per os</i> /IV 2xdia e SMX-TMP 5mg/kg/dose IV a cada 8-12h	
---	---	--

Legenda: BHE – Barreira hematoencefálica; CA-MRSA – *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade; IV – via de administração intravenosa; *per os* – via de administração oral; SMX-TMP – sulfametoxazol-trimetoprim

Segundo os estudos indicam, a utilização de teicoplanina (também da classe dos glicopeptídeos) parece evidenciar eficácia semelhante à vancomicina, apresentando como vantagens a possibilidade de administração de bólus único diário e a administração por via intramuscular, menor nefrotoxicidade e menor necessidade de monitorização do regime terapêutico (Cavalcanti, Gonçalves, Almeida, Bugano & Silva, 2010).

Já o linezolida, da classe das oxazolidinonas, consiste num antibacteriano com atividade predominantemente bacteriostática, que apresenta eficácia contra bactérias Gram-positivas, além de possuir boas propriedades farmacocinéticas, sendo possível a administração *per os*, uma vez que apresenta uma biodisponibilidade oral de 100%. Além disso, demonstra eficácia e segurança em crianças e neonatos e não requer ajuste terapêutico nos doentes insuficientes renais crónicos. Adicionalmente, a combinação do linezolida com rifampicina constitui um regime terapêutico oral eficaz e vantajoso, sobretudo nas infeções associadas a corpos estranhos (Edwards *et al.*, 2014). No entanto, como desvantagens destacam-se a necessidade de uma posologia de duas tomas diárias e os elevados custos de aquisição do medicamento (Dotis, Iosifidis, Ioannidou & Roilides, 2010; Sahre *et al.*, 2012; Edwards *et al.*, 2014).

Por outro lado, nalgumas situações clínicas recorre-se à associação de vancomicina com rifampicina, devido à ação deste último sob a bactéria a nível intracelular, todavia, este fármaco não deve ser administrado isoladamente. Já a ciprofloxacina constitui uma alternativa terapêutica, visto que possui amplo espectro, apesar de potenciar o aparecimento de uma superinfeção através da destruição da flora comensal e, consequentemente, da maior suscetibilidade a infeções provocadas por agentes oportunistas (Durai, Ng & Hoque, 2010).

A FDA aprovou a administração da daptomicina em substituição da vancomicina no tratamento de bacteriémias e endocardites, sendo que este antibiótico aparenta ser melhor tolerado que a vancomicina, além de demonstrar melhor relação custo-efetividade (Rehm *et al.*, 2008; Van Hal & Fowler, 2013). A daptomicina associada ao cotrimoxazol e à rifampicina demonstra maior eficácia comparativamente ao tratamento isolado, sobretudo nas infeções associadas aos dispositivos de prótese. Por outro lado, a combinação com beta-lactâmicos promove também um aumento da eficácia deste antibiótico, uma vez que facilitam a ligação da daptomicina através do aumento da carga negativa da membrana celular bacteriana (Edwards *et al.*, 2014).

Sobre a eficácia da ceftarolina, - cefalosporina de 4^a geração - apesar da escassez de estudos elaborados no Homem, os estudos realizados *in vivo* em coelhos evidenciam que este antimicrobiano apresenta atividade semelhante ao linezolida e à vancomicina no tratamento de infeções por MRSA, principalmente nas IPTM graves e nas infeções pulmonares adquiridas na comunidade (European Medicines Agency, 2011; Ho, Cadena, Childs, Gonzalez-Velez & Lewis, 2012). O tratamento com este beta-lactâmico é ainda vantajoso em termos de toxicidade (Edwards *et al.*, 2014).

2.6. Adjuvantes do tratamento

Tal como supramencionado, as infeções por MRSA são responsáveis por inúmeras afeções cutâneas. Como tal, geralmente recorre-se a adjuvantes do tratamento, como pensos com atividade antimicrobiana e/ou um sistema de pressão negativa integrado, que possibilita remover o exsudado da ferida. Quanto ao material de penso, podem utilizar-se pensos compostos por prata, mel ou iodo (agentes antimicrobianos), que atuam como adjuvantes da terapêutica antibiótica sistémica (Purser, 2012). Além disso, a terapia a vácuo (Figura 11) constitui uma alternativa com eficácia relevante no tratamento de feridas exsudativas, na medida em que reduzem o edema, promovem a granulação do tecido cutâneo e removem o material infeccioso, pelo que é indicada no tratamento de feridas crónicas, como o pé diabético. Este tipo de material de penso inclui um penso de espuma de poliuretano, simples ou conjugado com compostos com atividade antimicrobiana que atuam como barreira à penetração bacteriana. Esta espuma encontra-se ligada a um tubo de evacuação, sendo exercida uma pressão negativa sob a ferida (O'Connor, Kells, Henry & Scalea, 2005). Em contrapartida, na presença de

infecção, o uso deste tipo de adjuvante deverá ser monitorizado, requerendo a mudança frequente do penso, e em momento algum deverá ser interrompida a terapêutica sistêmica (KCI, 2007).



Figura 11. Terapia a vácuo, utilizada no tratamento de feridas (retirado de Podiatry today, 2003)

3. Prevenção e controle das infecções por HA-MRSA

3.1. Medidas de prevenção e controle das infecções por HA-MRSA

As medidas com maior impacto na redução da incidência das infecções por HA-MRSA incluem: o uso racional de antimicrobianos, a higiene das mãos e do ambiente hospitalar, o isolamento dos doentes infetados e/ou colonizados, a manutenção do número adequado de profissionais de saúde, a redução do período de internamento, a vigilância microbiológica, a terapêutica empírica e profilaxia cirúrgica com recurso a glicopeptídeos e as estratégias no âmbito cirúrgico (Henderson, 2006; Byrne & Wilcox, 2011).

Relativamente ao uso de antibióticos, tal como referido anteriormente, constitui um fator de risco com extremo impacto nestas infecções, na medida em que a utilização prolongada ou a dosagem inadequada destes agentes promovem a pressão seletiva para a multiplicação e disseminação de MRSA (Henderson, 2006).

A transmissão destas infecções ocorre pelo contato direto com indivíduos ou profissionais de saúde infetados ou colonizados com a bactéria. Assim, a higiene adequada das mãos, com recurso a compostos alcoólicos, possibilita a redução da transmissão bacteriana e da contaminação cruzada. Além disso, uma vez que *S. aureus* apresenta a capacidade de formação de biofilmes, é relevante adotar medidas de higiene eficientes do material cirúrgico e do ambiente (Henderson, 2006; Carvalho, Mamizuka & Filho, 2010).

Diversos estudos têm demonstrado ainda o impacto que a escassez de pessoal acarreta na transmissibilidade de agentes patogénicos em ambiente hospitalar. Tal facto deve-se ao consequente aumento da carga de trabalho individual, o que dificulta a implementação da correta higiene das mãos, promovendo a disseminação da bactéria interindividual (Henderson, 2006).

Já a vigilância microbiológica consiste em realizar o *screening* aos doentes no momento de admissão hospitalar, bem como aos profissionais de saúde do local, e subsequente descolonização dos mesmos. Como tal, a vigilância ativa permite a identificação precoce da colonização ou infecção por MRSA, possibilitando o tratamento adequado com a maior brevidade possível. Todavia, a implementação desta prática acarreta custos elevados (Henderson, 2006).

Quanto à inclusão de glicopeptídeos no regime terapêutico empírico ou profilático, estudos indicam que estes permitem evitar complicações e prevenir a contaminação cruzada, porém, deve ser feita de modo prudente devido à emergência de resistências a estes antimicrobianos. Diversos estudos têm sido implementados nesta área, mas até agora não foi comprovado o impacto dos glicopeptídeos administrados empiricamente, ao nível das taxas de mortalidade (Rodríguez-Baño *et al.*, 2009). Além disso, a nível profilático, há autores que alegam não existir vantagens no recurso aos glicopeptídeos, face aos beta-lactâmicos (Crawford, Rodvold & Solomkin, 2012). Por outro lado, apesar das taxas de resistência à vancomicina permanecerem baixas, tem-se observado um aumento das infeções provocadas por estirpes com sensibilidade reduzida a este antimicrobiano, o que constitui fator de preocupação (Byrne & Wilcox, 2011).

Por fim, a adoção de estratégias cirúrgicas, como a utilização de luvas estéreis, a limpeza do material com antissépticos e a higiene adequada das mãos, constituem medidas cruciais para a redução das infeções da ferida cirúrgica provocadas por MRSA (Byrne & Wilcox, 2011).

3.2. Descolonização: Estratégia eficaz na prevenção de infeções por MRSA?

S. aureus coloniza cerca de 30% dos indivíduos saudáveis, preferencialmente ao nível das fossas nasais e períneo (Peres, Cardoso & Pina, 2011; Simor, 2011). Adicionalmente, segundo o que os estudos indicam, os homens e as crianças parecem

ser mais propícios à colonização por *S. aureus* (WHO, s.d.). Contudo, a colonização por MRSA depende da localização demográfica, bem como da prevalência de MRSA no local em questão (Torres & Sampathkumar, 2013).

Alguns autores fazem a distinção entre três tipos de portadores: portadores persistentes, intermitentes e não portadores, sendo que o primeiro grupo apresenta uma maior predisposição para adquirir infecções por MRSA. Além disso, estima-se que cerca de 20% da população constituem portadores persistentes, ao passo que cerca de 30% se encontram no segundo grupo e 50% são considerados não portadores. Por outro lado, o mecanismo de colonização ao nível das fossas nasais consiste num processo multifatorial e decorre de acordo com as seguintes fases: contato com *S. aureus*, geralmente a partir das mãos; aderência aos recetores nasais, sendo necessário que a bactéria sobreviva no hospedeiro; e, por fim, *S. aureus* deve conseguir propagar-se no nariz, para que ocorra a colonização persistente (Wertheim *et al.*, 2005).

A colonização ao nível das fossas nasais, apesar de assintomática, é um fator de risco considerável, na medida em que pode ocorrer transferência intraindividual do microrganismo, aumentando o risco de infeções sistémicas por MRSA (Henderson, 2006; Huang & Platt, 2003). O desenvolvimento de infeção nos portadores são deve-se, aparentemente, à partilha do mesmo genótipo entre as estirpes responsáveis pela colonização e as associadas à infeção. Como tal, constitui um fator de risco relevante para o desenvolvimento de infeções por HA-MRSA, sobretudo nos doentes imunodeprimidos, pelo que é importante prevenir a aquisição desta estirpe nos hospitais (Balm, Lover, Salmon, Tambyah & Fisher 2013; Lepelletier & Lucet, 2013).

As principais infeções por HA-MRSA, que afetam os portadores de MRSA, são as infeções da ferida cirúrgica e da corrente sanguínea, sendo recomendável a descolonização prévia à cirurgia. Assim, observou-se que o *screening* realizado no momento do internamento e consequente descolonização prévia à cirurgia reduz drasticamente o risco de aquisição de infeção cirúrgica por MRSA (Lipke & Hyott, 2010). Além disso, a descolonização dos portadores de MRSA demonstrou muitas vezes eficácia e uma boa relação custo-efetividade (Henderson, 2006; Lepelletier & Lucet, 2013). Contudo, muitos dos agentes são ineficazes a médio/longo prazo resultando numa descolonização temporária, além de se encontrarem associados a múltiplos efeitos adversos, assim como ao desenvolvimento de mecanismos de resistência (Simor, 2011).

Por outro lado, a falha na erradicação pode dever-se a fatores relacionados com o hospedeiro, nomeadamente a presença de comorbilidades, de lesões cutâneas, de cateteres ou de dispositivos médicos (Simor, 2011).

O tratamento combinado com rifampicina e ácido fusídico (ou ciprofloxacina ou trimetoprim) deve ser considerado na descolonização ao nível da garganta, vagina e reto, quando a estirpe for suscetível a estes antimicrobianos (WHO, s.d.). A pomada de mupirocina aplicada nas narinas tem sido comumente utilizada na descolonização nasal, em combinação com clorhexidina ou outros agentes com propriedades antissépticas, sendo que diferentes estudos comprovaram a sua eficácia na erradicação da colonização, bem como o seu rápido início de ação (Henderson, 2006, WHO, s.d.). A nível hospitalar, a descolonização tópica com mupirocina aparenta reduzir a incidência das infeções cirúrgicas (Wertheim *et al.*, 2005). O tratamento recomendado consiste na aplicação da pomada três vezes por dia, com uma duração máxima de cinco dias, de modo a evitar o desenvolvimento de resistências. Como alternativas menos eficazes podem ser considerados os tratamentos com clorhexidina (0,1%-1%), neomicina (0,5%), bacitracina (500 unidades/g) e iodopovidona (0,5%) (WHO, s.d.). Em contrapartida, a associação dum agente tópico com um sistémico não demonstra vantagens, quando comparada com a aplicação isolada de mupirocina ou de ácido fusídico tópicos (Loeb, Main, Eady & Walker-Dilks, 2008).

Sucintamente, a implementação do rastreio para deteção dos portadores de MRSA no momento de admissão hospitalar, e consequente descolonização, apresenta diversas vantagens. Contudo, este procedimento, além de acarretar custos elevados, deve ser feito controladamente, de forma a evitar a emergência de resistências, pelo que é necessário considerar que, nos países com elevada prevalência de infeções por MRSA, como Portugal, o resultado da descolonização aparenta ser temporário, ocorrendo a recolonização (Sousa, 2012).

4. Impacto económico das infeções provocadas por HA- MRSA

As infeções nosocomiais provocadas por MRSA acarretam elevados custos, derivado do prolongamento da duração do internamento, da terapêutica instituída nestas infeções (empírica e dirigida), bem como da promoção do isolamento dos doentes afetados (Olchanski, Mathews, Fufeld & Jarvis, 2011). De forma a determinar os custos

associados a estas infeções é necessário considerar uma série de fatores, tais como: a extensão da infeção, o tempo de permanência no hospital, a terapêutica instituída e concomitante, os efeitos adversos que podem surgir com o tratamento, a monitorização terapêutica, os meios de diagnóstico, entre outros (DeCock *et al.*, 2009). Com efeito, tem-se verificado que o aumento dos custos se encontra associado ao recurso à vancomicina, à presença de comorbilidades e à idade do doente em causa (McCollum, Sorensen & Liu, 2007).

Relativamente à terapêutica antibiótica, vários autores demonstram que a daptomicina e o linezolida revelam ser tratamentos vantajosos face à vancomicina, no âmbito económico. Apesar de apresentarem custos diretos mais elevados, os estudos indicam que estes antibióticos evidenciam vantagem custo-efetividade sob os custos totais relacionados com o internamento, os efeitos adversos/intolerância, a via de administração e a monitorização terapêutica (Bhavnani, Prakhya, Hammel & Ambrose, 2009).

A vancomicina, apesar de considerada como tratamento de primeira linha, apresenta desvantagens no âmbito da intolerância ao fármaco e dos efeitos adversos oriundos da sua administração (nefrotoxicidade), o que limita a sua eficácia terapêutica; contrariamente ao que sucede no caso do linezolida e da daptomicina que demonstram ser alternativas melhor toleradas, além de minimizarem o tempo de permanência no ambiente hospitalar. Por outro lado, quando comparada a daptomicina com o linezolida verifica-se que este último demonstra como vantagem terapêutica o facto de revelar um menor custo e maior eficácia comparativamente à daptomicina (Bounthavong, Zargarzadeh, Hsu & Vanness, 2011).

Não obstante, o linezolida possibilita, ainda, a implementação do tratamento por via oral, não requerendo um elevado período de hospitalização, tal como sucede com a vancomicina, cuja única via de administração é a intravenosa (Vinken *et al.*, 2001; Weigelt, Kaafarani, Itani & Swanson, 2004; De Cock *et al.*, 2009). Além disso, a implementação de um tratamento empírico com linezolida parece estar também associada a uma redução nos custos, aquando da suspeita duma infeção por MRSA. Como tal, os estudos indicam que o linezolida demonstra ser uma alternativa vantajosa, apresentando uma eficácia igual ou superior face à vancomicina, sobretudo no

tratamento de IPTM complicada e pneumonia (Sharpe, Shively & Polk, 2005; Mullins *et al.*, 2006; De Cock *et al.*, 2009).

De forma geral, este antibacteriano do grupo das oxazolidinonas revela segurança, apresentando como principais efeitos adversos náuseas e diarreia, porém, na terapêutica continuada com duração superior a 28 dias, pode haver um aumento do aparecimento de neuropatia ocular e periférica, assim como de toxicidade hematológica (trombocitopenia e anemia) (Vinh & Rubinstein, 2009). Apesar de ser um efeito adverso raro, a administração de linezolida pode ainda acarretar o desenvolvimento de um acidente isquémico transitório, de hipertensão grave e a elevação das enzimas hepáticas (Gurusamy, Koti, Toon, Wilson & Davidson, 2013).

Por fim, a flucloxacilina, apesar de mais económica que os fármacos supramencionados, apenas demonstra eficácia terapêutica quando o risco de resistência se encontra abaixo dos 12% (Vinken, *et al.*, 2001).

CAPÍTULO II – OBJETIVOS E QUESTÕES PARA INVESTIGAÇÃO

2.1. Objetivos

- 2.1.1. Determinar a prevalência das infeções por HA-MRSA, no distrito de Portalegre;
- 2.1.2. Avaliar a terapêutica instituída (empírica e dirigida) nas infeções por MRSA;
- 2.1.3. Verificar o consumo de antimicrobianos, a nível hospitalar, e a sua associação com o aparecimento das infeções por MRSA;
- 2.1.4. Verificar a presença de fatores de risco extrínsecos e intrínsecos das infeções por MRSA;
- 2.1.5. Verificar o modo de ajuste terapêutico após o diagnóstico definitivo da infeção por MRSA;
- 2.1.6. Determinar a taxa de erro associada à terapêutica empírica no tratamento das infeções por MRSA;
- 2.1.7. Analisar o seguimento das *guidelines* de tratamento das infeções por MRSA;
- 2.1.8. Avaliar os custos associados à terapêutica em infeções por MRSA;
- 2.1.9. Contribuir para otimizar o Manual de Controlo de Infeção Hospitalar e as *guidelines* terapêuticas da ULSNA.

2.2. Questões para investigação e hipóteses formuladas

- 2.2.1. Existirá relação entre a duração do internamento e o prognóstico do doente com infeção por HA-MRSA?
 H_0 : Não existe relação entre a duração do internamento e o prognóstico do doente com infeção por HA-MRSA.
 H_1 : Existe relação entre a duração do internamento e o prognóstico do doente com infeção por HA-MRSA.
- 2.2.2. Haverá relação entre a recorrência das infeções por HA-MRSA e o consumo de antibióticos?
 H_0 : Não existe relação entre a recorrência das infeções por HA-MRSA e o consumo de antibióticos.
 H_1 : Existe relação entre a recorrência das infeções por HA-MRSA e o consumo de antibióticos.

2.2.3. Existirá relação entre o género e a recorrência das infeções por HA-MRSA?

H_0 : Não existe relação entre o género e a recorrência das infeções por HA-MRSA.

H_1 : Existe relação entre o género e a recorrência das infeções por HA-MRSA.

2.2.4. Estará a presença de neoplasia relacionada com a recorrência das infeções por HA-MRSA?

H_0 : A presença de neoplasia não está relacionada com a recorrência das infeções por HA-MRSA.

H_1 : A presença de neoplasia está relacionada com a recorrência das infeções por HA-MRSA

CAPÍTULO III - MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Este trabalho foi implementado através de um estudo observacional não analítico, epidemiológico transversal (*Cross Sectional Study*), que decorreu num só momento do tempo, o que possibilitou determinar a prevalência das infeções por MRSA na Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano (ULSNA). Trata-se de um estudo retrospectivo que abrangeu a análise dos dados clínicos, terapêuticos e microbiológicos dos doentes que sofreram internamento no ano anterior ao decorrente, ou seja, os doentes internados durante o ano de 2013, diagnosticados com infeções por HA-MRSA.

3.2. Período de estudo e período de recolha de dados

O período de estudo decorreu entre os meses de fevereiro a setembro de 2013, sendo que a recolha de dados iniciou no mês de julho e prolongou-se até início do mês de setembro.

3.3. População e amostra

A população-alvo incluiu os doentes que sofreram internamento nos hospitais que constituem a ULSNA - Hospital Dr. José Maria Grande de Portalegre (HDJMG) e Hospital de Santa Luzia de Elvas (HSLE) - no período de 1 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2013. Estudaram-se duas amostras distintas: uma respeitante aos doentes diagnosticados com infeção provocada por HA-MRSA e outra que englobou os doentes internados que realizaram terapêutica empírica por suspeita de MRSA.

3.4. Critérios de elegibilidade

A amostra em estudo seguiu os critérios de inclusão e exclusão enumerados na figura 12.

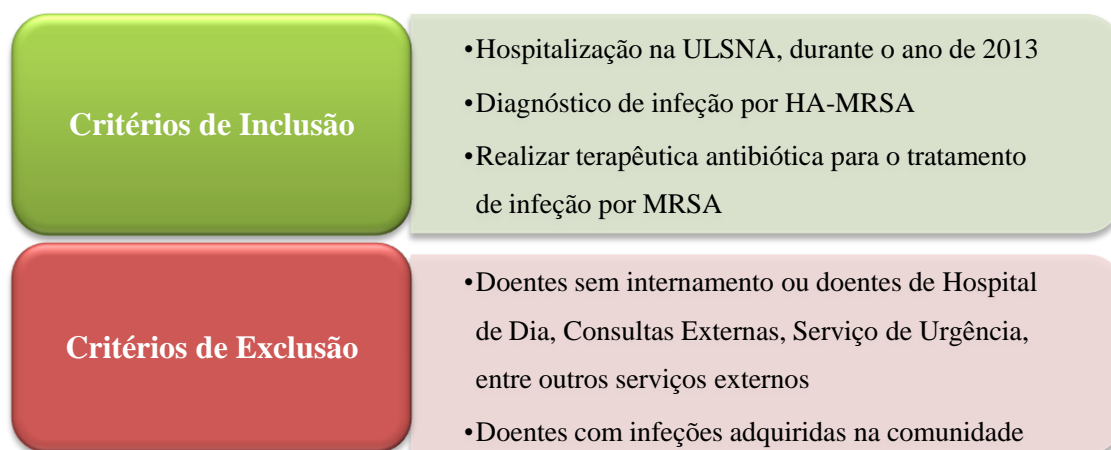


Figura 12. Critérios de elegibilidade da amostra estudada

3.5. Instrumentos para recolha de informação

3.5.1. Doentes com infeções por HA-MRSA

A recolha de dados da amostra respeitante aos doentes diagnosticados com infecção por HA-MRSA incluiu a informação clínica, microbiológica e terapêutica, pelo que o formulário de recolha de dados abrangeu parâmetros como a data de internamento, a presença de fatores de risco intrínsecos e extrínsecos, o número de internamentos prévios, o diagnóstico da infecção e a terapia antibiótica realizada pelos doentes. Por sua vez, os dados anteriormente citados foram correlacionados com a informação referente às terapêuticas empírica e dirigida instituídas nos doentes em estudo (Anexo 1). A informação recolhida possibilitou, portanto, a caracterização sociodemográfica, clínica, do internamento e da terapêutica dos doentes. Assim, foi feita a consulta do processo clínico do doente, quer em formato físico, bem como através do sistema informático *SClínico*, com o intuito de obter todos os dados requeridos.

3.5.2. Doentes submetidos a terapêutica com vancomicina/linezolida

Quanto à segunda amostragem – que permitiu a determinação da taxa de erro associada à terapêutica empírica das infeções por MRSA - exigiu a análise de todos os doentes internados que realizaram terapêutica com vancomicina e/ou linezolida. Consideraram-se somente os dois antimicrobianos referidos, visto que são os únicos antibióticos utilizados para o tratamento de MRSA, na ULSNA. Contudo, esta amostra incluiu, não só os doentes que realizaram terapêutica empírica para o tratamento de MRSA, como também os doentes que realizaram terapêutica dirigida para o tratamento de outros Gram-positivos como estafilococos coagulase negativo (ECN), estreptococos e

enterococos. Para tal, a ULSNA emitiu uma listagem com o número de processo dos doentes que foram tratados com vancomicina, de 500 e de 1000mg, e com linezolida, nas formas de solução para administração endovenosa e de comprimidos. Em sequência, foi feita a consulta do processo clínico desses doentes através do *SClínico*, por via a detetar se se tratavam de doentes submetidos a antibioterapia dirigida, ou se a terapêutica havia sido instituída por suspeita de MRSA e qual o microrganismo isolado nesses casos. Como tal, a determinação do número de doentes com infeções provocadas por microrganismos distintos de MRSA permitiu eliminar estes da amostra ficando somente os doentes com terapêutica para suspeita de infeção por MRSA. Desta forma foi possível calcular a taxa de erro associada à terapêutica empírica das infeções em estudo. Esta amostra foi caracterizada, ainda, em termos terapêuticos e ao nível do prognóstico.

Sucintamente, este estudo requereu dois processos de recolha: um mediante a consulta do processo clínico dos doentes diagnosticados com HA-MRSA, partindo das listagens dos doentes com infeções por *S. aureus*, fornecidas pelos laboratórios de Microbiologia que integram a ULSNA; outro que exigiu a consulta dos processos clínicos dos doentes internados que realizaram terapêutica com vancomicina e linezolida (Tabela 10).

Tabela 10. Procedimento de recolha de dados, consoante a amostra

Amostra	Doentes diagnosticados com HA-MRSA	Doentes que realizaram tratamento com vancomicina e linezolida
Amostragem	Recolha de dados respeitantes ao diagnóstico, fatores de risco, microbiológicos, caracterização do internamento terapêutica instituída (empírica e dirigida), prognóstico, entre outros	Recolha da informação respeitante ao diagnóstico, resultado microbiológico, justificação da prescrição e prognóstico
Objetivos	Caraterização sociodemográfica, clínica e terapêutica da amostra	Determinação da taxa de erro associada à terapêutica empírica das infeções por MRSA

A incidência das infeções por HA-MRSA foi calculada através do somatório de todos os episódios de MRSA e feito o quociente pelo número total de internamentos ocorridos no ano de 2013, na ULSNA. Tal sucedeu desta forma devido à inviabilidade em determinar

o número total de doentes internados, bem como o número de doentes que adquiriu uma infecção nosocomial, no período determinado.

Quanto à determinação da taxa de resistência de *S. aureus*, requereu a inclusão de todos os doentes que sofreram de infecções por *S. aureus*, sensível e resistente à metilina, no ano de 2013, tendo sido disponibilizadas listagens referentes aos mesmos.

Por fim, a informação respeitante aos custos associados à terapêutica foi obtida através da análise dos custos diários das terapêuticas empíricas e dirigidas mais comumente prescritas. Tal requereu a consulta da listagem dos custos acarretados por todas as classes de antimicrobianos, emitida pela ULSNA, respeitante ao ano de 2013.

3.6. Análise dos dados

Os resultados obtidos foram tratados através do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. As variáveis nominais foram tratadas mediante a determinação das frequências absolutas e relativas, ao passo que as variáveis ordinais foram estudadas através de testes de medidas de tendência central, como a média e de medidas de dispersão, como desvio-padrão, máximo e mínimo. Adicionalmente, foi feita uma análise bivariada, através da aplicação de testes de hipóteses, por via a responder às questões para investigação formuladas, nos quais se considerou um intervalo de confiança de 95%. Para tal, recorreu-se ao teste de qui-quadrado simples para determinar a relação entre duas variáveis, visto que se tratam de variáveis categóricas. Assim, a análise bivariada foi aplicada na amostra global (ULSNA), ao passo que a análise univariada foi diferenciada por localidades (Elvas e Portalegre).

3.7. Considerações éticas e legais

Tal como supramencionado, a recolha de informação incluiu os dados clínicos e terapêuticos dos doentes em estudo, sendo que os mesmos foram tratados de forma anónima e confidencial. O presente estudo foi submetido a aprovação por parte da Comissão de Ética (CE) da ULSNA. Para tal, foi realizado um pedido ao Conselho de Administração (Anexo 2), no dia 30 de abril, para submissão da atribuição do parecer por parte da CE, tendo recebido um parecer favorável no dia 25 de junho de 2014.

CAPÍTULO IV – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Dimensão e distribuição da amostra e incidência das infeções por HA-MRSA

A amostra foi constituída por 150 doentes com diagnóstico de infeção por HA-MRSA, sendo que 31 (20,7%) pertenciam ao concelho de Elvas e 119 (79,3%) de Portalegre. Assim, observou-se que a maior parte da amostra diz respeito ao HDJMG, uma vez que constitui o hospital distrital e que apresenta uma população residente muito superior comparativamente a Elvas. Já a amostra correspondente aos doentes que realizaram terapêutica com vancomicina e linezolida incluiu 267 doentes, 22,8% (n=61) de Elvas e 77,2% (n=206) de Portalegre, sendo que o tratamento dos dados incidu, essencialmente, na determinação da taxa de erro associada à terapêutica empírica. Assim, a caracterização da amostra foi feita apenas para os dados respeitantes à infeção por MRSA.

Relativamente à incidência das infeções por HA-MRSA, constatou-se que dos 31 doentes de Elvas, três sofreram reincidência da infeção por MRSA, ao passo que na amostra respeitante a Portalegre, dezasseis doentes sofreram dois episódios por MRSA e quatro tiveram três episódios de infeção por MRSA. O ideal seria determinar a incidência destas infeções sob o total de IN, no entanto, uma vez que não foi possível determinar esse valor, o cálculo foi efetuado pelo número de episódios de internamento (Tabela 11). Consequentemente, este dado diz respeito à probabilidade de contrair uma infeção nosocomial por MRSA, aquando de um internamento nos locais em estudo. Porém, não existem dados referentes à incidência das infeções por HA-MRSA em Portugal, o que impossibilita comparar esta informação com dados nacionais.

Tabela 11. Incidência das infeções por HA-MRSA

Localidade	Número de episódios por HA-MRSA (n)	Número total de internamentos (n)	Incidência (%)
Elvas	34	2.610	1,3%
Portalegre	143	7.158	2,0%
ULSNA	177	9.768	1,8%

4.2. Caraterização sociodemográfica da amostra

A caraterização sociodemográfica da amostra foi feita com base em dois parâmetros distintos: género e idade. Quanto ao género verificou-se que a maior parte dos doentes com infeções por HA-MRSA eram do sexo masculino (65,3%, n=98), pelo que através da aplicação da análise bivariada foi possível constatar que não existem diferenças estatisticamente significativas ao nível do género por localidade (tabela 9). Relativamente à idade, observou-se que as idades dos doentes variaram entre os 34 e os 97 anos, sendo que a idade média foi de 78 anos ($\sigma = 12,5$). No HSLE, as idades oscilaram entre os 17 e os 91 anos, com uma média de 74 anos ($\sigma = 16,0$). Já em Portalegre as idades dos doentes em estudo encontraram-se num intervalo dos 47 aos 97 anos, com um valor médio de aproximadamente 79 anos ($\sigma = 11,3$). Adicionalmente, foram testadas as diferenças ao nível da distribuição da categoria etária por localidades e verificou-se não existirem, também, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 12). Assim, a amostra em estudo foi constituída, essencialmente, por população geriátrica, tal como seria de esperar tendo em conta o índice de envelhecimento descrito em Portugal (133,5%), sobretudo no Alentejo, e a presença de comorbilidades e fatores de risco mais presentes nesta população, e que acarreta uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infeções nosocomiais provocadas por microrganismos resistentes (PORDATA, 2013).

Tabela 12. Caraterização sociodemográfica da amostra

		Localidade		Total	p
		Elvas	Portalegre		
Género	Masculino	23 (74,2%)	75 (63,0%)	98 (65,3%)	0,245
	Feminino	8 (25,8%)	44 (37,0%)	52 (34,7%)	
Categoria etária	Adulto	6 (19,4%)	15 (12,6%)	21 (14,0%)	0,335
	Idoso (≥ 65 anos)	25 (80,6%)	104 (87,4%)	129 (86,0%)	
	Total	31 (20,7%)	119 (79,93%)	150 (100,0%)	

4.3. Caraterização do internamento

No HSLE, que contempla quatro serviços de internamento – Medicina Ala Direita (MAD), Medicina Ala Esquerda (MAE), Cirurgia e Ortopedia – verificou-se que grande parte dos doentes sofreram internamento na MAD (n=52; 34,7%). O mesmo se observa no HDJMG, que apesar de integrar uma diversidade de serviços de internamento, a maior parte dos doentes foram internados na MAD (n=39; 32,8%) (Tabela 13).

Assim, concluiu-se que os serviços de medicina (MAD e MAE) aparentam ser os locais mais propícios a adquirir uma infeção por MRSA, provavelmente devido a maiores contaminações cruzadas e grau de debilidade dos doentes. No entanto, seria de prever que as taxas fossem superiores ao nível das UCI, uma vez que, geralmente, nestes serviços de internamento se encontram os doentes mais debilitados e com maior risco de aquisição de IN. Segundo o inquérito de prevalência de IN de 2012, as UCI constituem o local com as taxas mais elevadas de IN (22,5%). Uma justificação para o sucedido é que os serviços de UCI – UCI e UCI-Intermédios/AVC – apresentam uma baixa lotação, de cinco e quatro doentes, respetivamente; contrariamente ao que sucede nos serviços de medicina, que possuem uma lotação muito maior, de cerca de 40 doentes cada (40 no HSLE e 42 no HDJMG). Por fim, as medidas de controlo de infeção podem ser mais rigorosas nas UCI comparativamente às medicinas, uma vez que se trata de uma unidade de risco para aquisição de infeções nosocomiais.

Tabela 13. Distribuição da amostra por serviço de internamento²

Serviço de internamento	Localidade		Total
	Elvas	Portalegre	
MAD	13 (41,9%)	39 (32,8%)	52 (34,7%)
MAE	4 (12,9%)	34 (28,6%)	38 (25,3%)
Cirurgia	6 (19,4%)	24 (20,2%)	30 (20,0%)
Ortopedia	8 (25,8%)	7 (5,9%)	15 (10,0%)
UCI	0 (0,0%)	7 (5,9%)	7 (4,7%)
UCI-Intermédios/AVC	0 (0,0%)	3 (2,65)	3 (2,0%)
Urologia	0 (0,0%)	2 (1,7%)	2 (1,3%)
Internamento Provisório	0 (0,0%)	1 (0,8%)	1 (0,7%)
Convalescença Ala Direita	0 (0,0%)	2 (1,7%)	2 (1,3%)
Total	31 (20,7%)	119 (79,3%)	150 (100,0%)

² O HSLE não contempla os serviços de internamento UCI, UCI-intermédios/AVC, Urologia, Internamento Provisório e Convalescença Ala Direita

4.3.1. Origem do doente

Quanto à origem do doente, através da análise da tabela 14, é possível detetar que cerca de metade dos doentes são provenientes do domicílio ($n=76$; 50,7%) e aproximadamente 39,3% ($n=59$) residem em lares ou outras instituições.

Há que ter em conta que cerca de 8,7% dos doentes eram oriundos de outros hospitais, pelo que, apesar da infeção ter surgido nos locais em estudo, possivelmente alguns doentes haviam sofrido colonização noutra local. Além disso, verificou-se que muitos dos doentes provinham de lares ou outro tipo de instituições, sendo que estes locais se encontram associados a um elevado risco de colonização por agentes potencialmente patogénicos, devido ao contato entre utentes.

Tabela 14. Distribuição da amostra pela origem do doente

Origem do doente	Localidade		Total
	Elvas	Portalegre	
Domicílio	20 (64,5%)	56 (47,1%)	76 (50,7%)
Lar/Outras Instituições	6 (19,4%)	53 (44,5%)	59 (39,3%)
Transferência de outro hospital	4 (12,9%)	9 (7,6%)	13 (8,7%)
Transferência do serviço de cirurgia	1 (3,2%)	1 (0,8%)	2 (1,3%)
Total	31 (20,7%)	119 (79,3%)	150 (100,0%)

4.3.2. Duração do internamento

A duração do internamento foi muito variável, sendo que o mínimo foram 3 dias de internamento e o máximo 202 dias, com uma média de 35 dias ($\sigma = 28,7$), na amostra global. Em Elvas, a duração do internamento variou entre 3 e 127 dias, com uma média de 25 dias de internamento ($\sigma = 29,7$). Já em Portalegre, o período de hospitalização encontrou-se entre 7 e 202 dias, com uma média de 38 dias ($\sigma = 28,0$).

Por fim, foram estudadas as diferenças ao nível do prognóstico consoante a duração do internamento, com base numa duração de 30 dias. Baseado em estudos anteriores semelhantes, definiram-se como marcadores de prognóstico a alta e o óbito, onde se considerou como alta os doentes que saíram do hospital, independentemente da cura ou de serem transferidos para outras instituições de saúde, enquanto os doentes com prognóstico de óbito dizem respeito aos que faleceram durante o internamento onde adquiriram a infeção por HA-MRSA (Fraser *et al.*, 2006; Garnacho-Montero *et al.*, 2014). Assim, através da tabela 15 observa-se que não existem diferenças

estatisticamente significativas, pelo que aceita-se a hipótese nula da questão 2.2.1., mencionada no capítulo II. No entanto, pelos resultados apresentados, é possível constatar que metade dos doentes com HA-MRSA teve um prognóstico desfavorável. Não obstante, seria de esperar que os doentes com maior período de internamento revelassem pior prognóstico, porém, na amostra não se observa tal pressuposto. Por outro lado, há que ter em conta que não se pode concluir que a duração do internamento influencia o prognóstico por si só, visto que existem uma série de variáveis de confundimento, tais como, a severidade da doença e a presença de infeções polimicrobianas que também influenciam o prognóstico, e que deveriam ser tidas em conta.

Tabela 15. Prognóstico consoante a duração do internamento

Duração do internamento	Prognóstico		Total	p
	Alta	Óbito		
< 30 dias	37 (49,3%)	43 (57,3%)	80 (53,3%)	0,326
≥ 30 dias	38 (50,7%)	32 (42,7%)	70 (46,7%)	
Total	75 (50,0%)	75 (50,0%)	150 00,0%)	

4.4. Determinação da taxa de resistência de *S. aureus*

Para calcular a taxa de MRSA na ULSNA foi necessário recorrer à análise das listagens respeitantes ao total de infeções provocadas por *S. aureus*, tanto sensíveis, como resistentes à metilina. Assim, estimou-se uma taxa de resistência de MRSA na ULSNA de 90,4% (Tabela 16). Observou-se, ainda, que este valor difere entre localidades, sendo mais elevado no HDMJG (94,4%) comparativamente ao que sucede no HSLE (77,5%).

Em 2012, Portugal constituía o segundo país europeu com a maior taxa de MRSA (54,6%) (ECDC, 2013). Neste estudo, verificou-se que a taxa de resistência à metilina na ULSNA (90,4%) é bastante superior ao descrito na literatura, o que requer a implementação de medidas de controlo de infeção. No entanto, num estudo realizado em 2012 - Inquérito de Prevalência de Infeção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses - a taxa de MRSA detetada foi de 73,7%, valor relativamente próximo do observado no HSLE (77,5%).

Tabela 16. Taxas de resistência de *S. aureus*

	Elvas	Portalegre	ULSNA
MRSA	31	119	150
MSSA	9	7	16
Total de <i>S. aureus</i>	40	126	166
Taxa de resistência (%)	77,5%	94,4%	90,4%

4.5. Caraterização clínica da infecção por MRSA

4.5.1. Análise do diagnóstico de admissão hospitalar

A principal causa de admissão hospitalar foram as doenças do trato respiratório, nas quais se incluem quadros clínicos como dispneia e falência respiratória. Em segundo lugar encontram-se as doenças do sistema circulatório, que abrangem doentes que sofreram internamento por eventos, como o acidente vascular cerebral (AVC) e o enfarte agudo do miocárdio (EAM) (Tabela 17).

Tabela 17. Principais diagnósticos de admissão hospitalar, por localidade

Diagnóstico de admissão hospitalar	Localidade		Total
	Elvas	Portalegre	
Doenças do trato respiratório	6 (19,4%)	36 (30,3%)	42 (28,0%)
Doenças do sistema circulatório	3 (9,7%)	21 (17,7%)	24 (16,0%)
Doenças da pele	3 (9,7%)	12 (10,1%)	15 (10,0%)
Doenças do sistema músculo-esquelético	3 (9,7%)	5 (4,2%)	8 (5,3%)
Doenças endócrinas	4 (12,9%)	6 (5,0%)	10 (6,7%)
Doenças do sistema digestivo	5 (16,1%)	11 (9,2%)	16 (10,7%)
Neoplasia	1 (3,2%)	11 (9,2%)	12 (8,0%)
Doenças do sistema nervoso	0 (0,0%)	11 (9,2%)	11 (7,3%)
Infecção pós-operatória	5 (16,1%)	5 (4,2%)	10 (6,7%)
Doenças do sistema genito-urinário	1 (3,2%)	1 (0,8%)	2 (1,3%)
Total	31 (20,7%)	119 (79,3%)	150 (100,0%)

4.5.2. Caracterização da infeção por HA-MRSA

As infeções provocadas por HA-MRSA mais comuns manifestadas pelos doentes localizavam-se ao nível do trato respiratório inferior. Através do gráfico é possível observar que a maior parte das infeções no HDJMG foram pneumonias (n=55; 46,2%). Em contrapartida, no HSLE, verificou-se que as infeções mais comuns foram as IPTM e as infeções da ferida cirúrgica (IFC) (n=8, 25,8%) (Figura 13).

Através da análise de outros estudos nacionais, é possível concluir que a pneumonia constitui o principal tipo de infeção nosocomial. Todavia, segundo consta na literatura, a segunda infeção mais prevalente associada aos cuidados de saúde é a ITU, sendo que neste trabalho não se verificou o mesmo, uma vez que em segundo lugar encontravam-se as IPTM e as IFC (Pina, Paiva, Nogueira & Silva, 2013). Tal pode justificar-se pelo facto de *S. aureus* ser o principal agente deste tipo de infeções e neste estudo só foram analisadas as infeções devidas a este microrganismo (Owens & Stoessel, 2008).

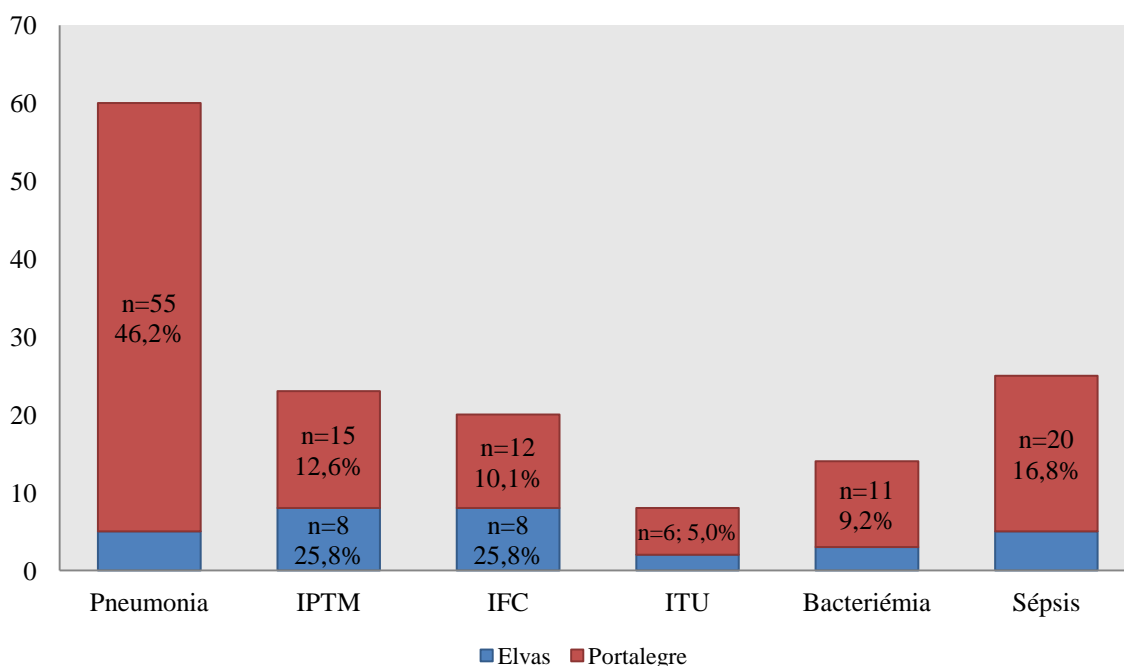


Figura 13. Tipo de infeção causada por HA-MRSA, por localidade

Legenda: Elvas – Pneumonia n=5, 16,1%; ITU n=2, 6,5%; Bacteriémia n=3, 9,7% e Sépsis n=5, 16,1%

De seguida, tentou estudar-se se o tipo de infeção podia, eventualmente, predispor o doente a um prognóstico desfavorável. Apesar da inviabilidade em aplicar o teste de qui-quadrado, devido aos números de infeção em Elvas serem bastante baixos, através da análise da tabela 18 é possível observar que a sépsis (68,0%; n=17) e a pneumonia

(60,0%; n=36) se encontram associadas a um mau prognóstico, muito provavelmente por se tratarem de infeções graves. Além disso, há que ter em conta que, também neste caso, estamos perante a presença de viéses de confundimento, na medida em que é necessário considerar a severidade do quadro clínico completo do doente. Há que ter em conta, ainda, que não é correto afirmar que a taxa de mortalidade seja consequência isolada da infeção por HA-MRSA.

Tabela 18. Relação entre o tipo de infeção e o prognóstico

Prognóstico	Tipo de infeção						Total
	Pneumonia	IPTM	IFC	ITU	Bacteriémia	Sépsis	
Alta	24 (40,0%)	15 (65,2%)	17 (85,0%)	4 (50,0%)	7 (50,0%)	8 (32,0%)	75 (50,0%)
Óbito	36 (60,0%)	8 (34,7%)	3 (15,0%)	4 (50,0%)	7 (50,0%)	17 (68,0%)	75 (50,0%)
Total	60 (40,0%)	23 (15,3%)	20 (13,3%)	8 (5,3%)	14 (9,3%)	25 (16,7%)	150 (100,0%)

Legenda: IPTM – infeção da pele e tecidos moles; IFC – infeção da ferida cirúrgica; ITU – infeção do trato urinário

4.5.3. Análise dos fatores de risco das infeções nosocomiais

A amostra foi analisada quanto à presença de comorbilidades e fatores de risco intrínsecos e extrínsecos, quer das infeções nosocomiais, bem como das infeções por HA-MRSA.

4.5.3.1. Fatores de risco intrínsecos

Os fatores de risco intrínsecos considerados foram: diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), história de infeção por MRSA, presença de neoplasia, insuficiência renal crónica (IRC), presença de ferida ou outro trauma cutâneo, colonização por MRSA e infeção por HIV/SIDA. Quanto à colonização por MRSA, é de realçar que esta informação constava no processo clínico do doente mas sem indicação respeitante ao *screening* de MRSA, pelo que podem tratar-se de suspeitas de portadores de MRSA.

Através da figura 14 é possível observar que uma percentagem significativa dos doentes sofria de diabetes mellitus (38,7% em Elvas e 37,8% em Portalegre). Verificou-se ainda, que 30 doentes (20,0%) não apresentavam nenhum dos fatores de risco mencionados, ao

passo que 63 (42,0%) tinham apenas um fator de risco, 41 (27,3%) tinham dois fatores de risco, 12 (8,0%) tinham três e 4 (2,7%) apresentavam quatro fatores de risco.

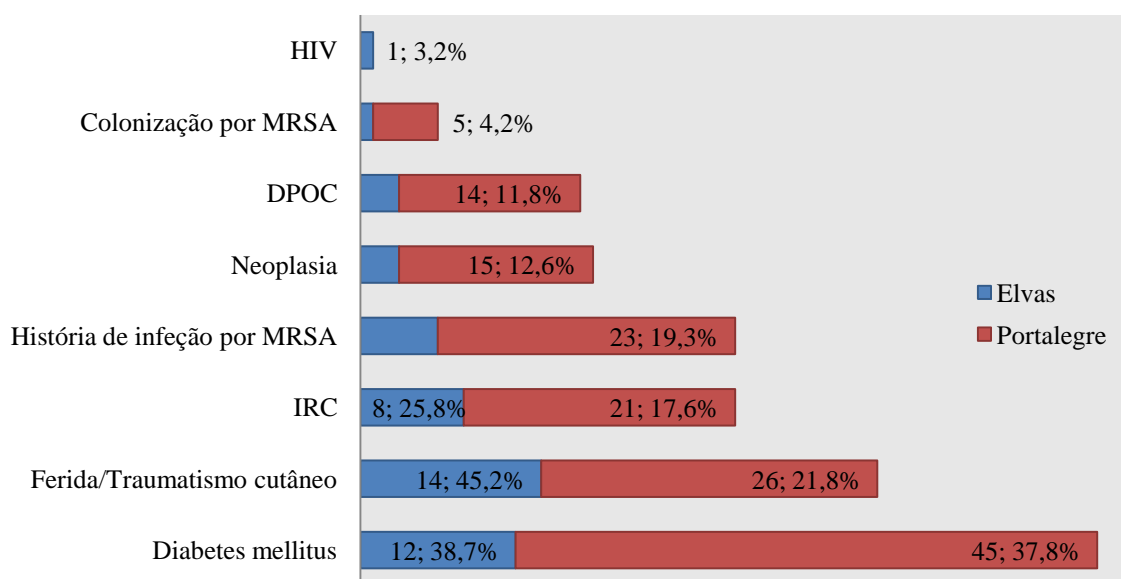


Figura 14. Fatores de risco intrínsecos das infecções nosocomiais e das infecções por HA-MRSA

Legenda: Elvas – História de infeção por MRSA n=6 (19,4%), Neoplasia n=3 (9,7%), Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) n=3 (9,7%), Colonização por MRSA n=1 (3,2%)

4.5.3.2. Fatores de risco extrínsecos

Os fatores de risco extrínsecos avaliados foram: o internamento anterior relativo à infeção atual (num período de 12 meses), a submissão a cirurgia prévia (num período de 30 dias), o consumo prévio de antibacterianos (num período de 90 dias), o tratamento com fármacos imunossupressores e os procedimentos invasivos, tais como, a presença de cateter venoso periférico (CVP) e/ou central (CVC), de cateter urinário (CU) e a entubação nasogástrica (Figura 15), pelo que se notou que os internamentos anteriores à infeção constituiu o fator de risco extrínseco mais relevante na amostra em estudo (74,2% em Elvas e 47,9% em Portalegre). Verificou-se, também, que a maior parte dos doentes possuía três ou mais fatores de risco extrínsecos (53,3%; n=80), seguido de 32,0% (n=48) da amostra com dois fatores de risco, 12,0% (n=18) com apenas um e 2,7% (n=4) não apresentava nenhum dos fatores de risco mencionados.

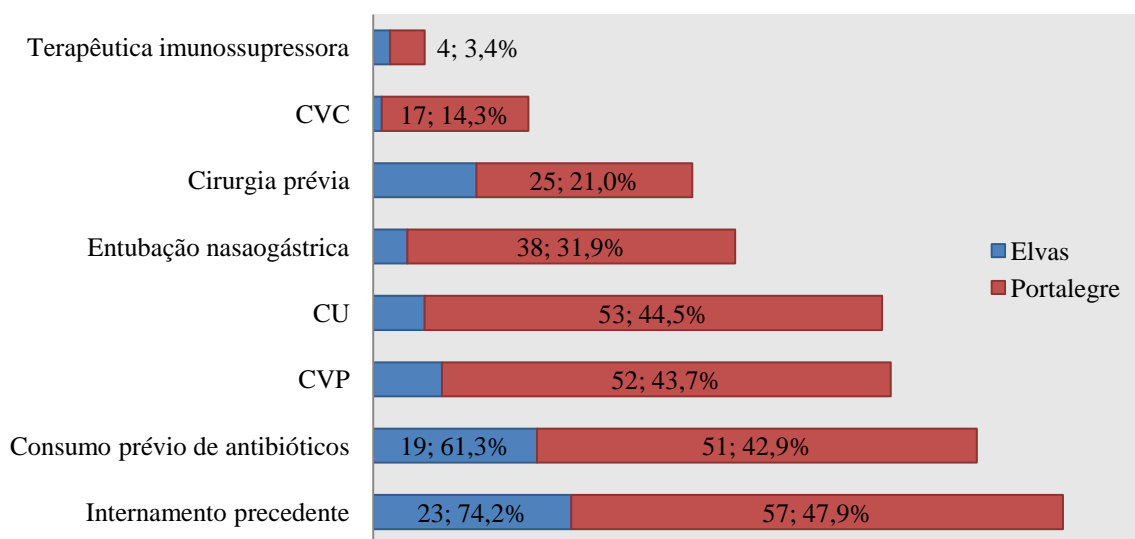


Figura 15. Fatores de risco extrínsecos das infecções nosocomiais e das infecções por HA-MRSA

Legenda: Elvas – Cateter Venoso Periférico (CVP) n=8 (25,8%); Cateter Urinário (CU) n=6 (19,4%); Entubação nasogástrica n=4, (12,9%); Cirurgia prévia n=12 (38,7%); Cateter Venoso Central (CVC) n=1 (3,2%); Terapêutica imunossupressora n=2 (6,5%)

Neste estudo, observou-se que a exposição à antibioterapia foi consideravelmente elevada (n=70; 46,7%). Estes dados dizem respeito aos doentes que foram submetidos a antibioterapia – onde se incluem os doentes que fizeram terapêutica com antimicrobianos no ambulatório (cuja informação constava no processo clínico do mesmo) - num período de três meses precedente à infecção. Assim, constatou-se que 62,5% (n=45) dos mesmos fizeram um a dois antibióticos, e que 35,7% (n=25) doentes foram submetidos a tratamento antibiótico com mais de três antibióticos de classes distintas. Observou-se, ainda, que a prescrição incidiu, sobretudo em: quinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), cefalosporinas de 3ª geração (ceftriaxona e cefotaxima) e penicilinas, como as associações de piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ) e de amoxicilina/clavulanato (AMX/CLAV).

Assim, estes dados corroboram a informação constante no Inquérito de Prevalência de Infecções Adquiridas no Hospital (2013), na medida em que neste estudo se obteve uma taxa de consumo de antibióticos de 45,4%, sendo que os antimicrobianos mais frequentemente indicados foram a AMX/CLAV, as fluoroquinolonas e a PIP/TAZ.

4.5.4. Recorrência da infecção por MRSA

Por outro lado, dos 150 doentes que constituíram a amostra, verificou-se que 20,0% (n=30) apresentava recorrência das infecções, sendo que 23 doentes (76,7%) tiveram reincidência da infecção durante o ano de 2013, ao passo que os restantes 7 doentes (23,3%) revelavam história de infecções por MRSA. Pretendeu-se estudar a relação entre o consumo de antibióticos prévio à infecção e a recorrência deste tipo de infecções; pela análise da tabela 19 é possível notar que não foi encontrada uma relação entre as variáveis. Assim, aceita-se a hipótese nula da questão para investigação 2.2.2., apesar de se observar que a maioria dos doentes que sofreram recorrência das infecções em causa (n=18; 60,0%) haviam sido expostos a terapêutica com antimicrobianos.

Todavia, a variável testada dizia respeito à recorrência das infecções e não à aquisição da infecção em si, pelo que não é possível concluir que o consumo prévio de antibióticos não constitui um fator de risco relevante das infecções em causa. Segundo os estudos indicam, a exposição prévia a cefalosporinas e a quinolonas parece induzir o desenvolvimento de resistência à meticilina, pelo que podemos considerar este pressuposto como um fator indutor das infecções por HA-MRSA na amostra estudada, tendo em conta que o consumo incidiu nas classes supramencionadas (Allegranzi *et al.*, 2002; Falcone, Serra & Venditti, 2009).

Tabela 19. Relação entre o a exposição à antibioterapia e a recorrência das infecções por MRSA

Consumo prévio de antibióticos	Recorrência das infecções por MRSA		Total	p
	Não	Sim		
Não	68 (56,7%)	12 (40,0%)	80 (53,3%)	0,102
Sim	52 (43,3%)	18 (60,0%)	70 (46,7%)	
Total	120 (80,0%)	30 (20,0%)	150 (100,0%)	

Além disso, estudou-se se o género poderia ser um fator predisponente para a recorrência destas infecções. Aquando da análise da significância (p) descrita na tabela 20, é possível concluir que não existe relação entre as variáveis e, consequentemente aceita-se a hipótese nula da questão 2.2.3. mencionada no capítulo II.

Tabela 20. Relação entre o género e a recorrência das infeções por MRSA

Género	Recorrência das infeções por MRSA		Total	p
	Não	Sim		
Masculino	81 (67,5%)	17 (56,7%)	98 (65,3%)	0,265
Feminino	39 (32,5%)	13 (43,3%)	52 (34,7%)	
Total	120 (80,0%)	30 (20,0%)	150 (100,0%)	

Por fim, pretendia-se estudar se os doentes neoplásicos se encontram mais vulneráveis a sofrer de infeções recorrentes por MRSA. Não foi possível verificar essa relação, como tal, aceita-se a hipótese nula das questão para investigação 2.2.4. (Tabela 21).

Tabela 21. Relação entre a presença de neoplasia e a recorrência das infeções por MRSA

Neoplasia	Recorrência das infeções por MRSA		Total	p
	Não	Sim		
Não	106 (89,1%)	26 (86,7%)	132 (88,0%)	0,802
Sim	14 (10,9%)	4 (13,3%)	18 (12,0%)	
Total	120 (80,0%)	30 (20,0%)	150 (100,0%)	

4.5.5. Infeções polimicrobianas

Verificou-se que mais de metade dos doentes estudados apresentavam infeções polimicrobianas (n=84; 56,0%), sendo os principais microrganismos isolados concomitantemente ao MRSA: *K. pneumoniae*, *Enterococcus* sp., *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis*, *E. coli* e *Enterobacter cloacae*; observou-se, ainda, alguns doentes com infeções fúngicas provocadas por *Candida* sp. (ex.: *Candida glabrata*). Através da análise da tabela 22 é possível concluir que a maior parte dos doentes que sofreu internamento em Portalegre adquiriu infeções polimicrobianas (n=73; 86,9%), pelo que se verificam diferenças entre as localidades ($p < 0,05$). Em contrapartida, testou-se se os doentes com infeções polimicrobianas se encontram mais suscetíveis a um prognóstico desfavorável, pelo que se observou não existir relação entre as variáveis (Tabela 23).

Tabela 22. Diferenças ao nível das infeções polimicrobianas, por localidades

		Infeção polimicrobiana		Total	p
		Não	Sim		
Localidade	Elvas	20 (30,3%)	11 (13,1%)	31 (20,7%)	0,010
	Portalegre	46 (69,7%)	73 (86,9%)	119 (79,3%)	
Total		66 (44,0%)	84 (56,0%)	150 (100,0%)	

Tabela 23. Relação entre a presença de infeção polimicrobiana e o prognóstico

		Infeção polimicrobiana		Total	p
		Não	Sim		
Prognóstico	Alta	33 (50,0%)	42 (50,0%)	75 (50,0%)	0,999
	Óbito	33 (50,0%)	42 (50,0%)	75 (50,0%)	
Total		66 (44,0%)	84 (56,0%)	150 (100,0%)	

4.6. Caraterização da terapêutica instituída - empírica e dirigida

4.6.1. Caraterização da terapêutica empírica

Na amostra em estudo, respeitante aos 150 doentes diagnosticados com HA-MRSA, verificou-se que 138 doentes (92,0%) realizaram tratamento antibiótico de forma empírica, dos quais 100 (72,5%) realizaram terapêutica simples e 38 (27,5%) fizeram terapêutica combinada com antimicrobianos de largo espectro, sobretudo a associação de um antibiótico beta-lactâmico com outros antimicrobianos de classe distinta, como os macrólidos. Dos 38 doentes que foram tratados com antibioterapia combinada, 4 (10,5%) fizeram terapêutica empírica com vancomicina associada a outros antibacterianos de amplo espectro. Assim, tendo em conta que 6 doentes fizeram monoterapia empírica com vancomicina, observaram-se na totalidade 10 doentes a fazer vancomicina empiricamente. Os restantes 12 doentes (8,0%) não foram submetidos a antibioterapia empírica, pelo que foram tratados unicamente com vancomicina após isolamento de MRSA. Através da tabela, é possível observar que o antimicrobiano mais comumente utilizado foi a PIP/TAZ (n=27; 19,6%) e a levofloxacina (n=19; 13,8%), antibióticos indicados no tratamento de IPTM e pneumonias, respetivamente (Tabela 24).

Tabela 24. Terapêutica empírica mais indicada, por localidade

Terapêutica empírica	Localidade		Total
	Elvas	Portalegre	
Clarithromicina	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Ceftriaxona	4 (14,8%)	6 (5,4%)	10 (7,2%)
PIP/TAZ	1 (3,7%)	26 (23,4%)	27 (19,6%)
AMX/CLAV	2 (7,4%)	8 (7,2%)	10 (7,2%)
Vancomicina	3 (11,1%)	3 (2,7%)	6 (4,4%)
Ciprofloxacina	2 (7,4%)	3 (2,7%)	5 (3,6%)
Meropenem	6 (22,2%)	2 (1,8%)	8 (5,8%)
Levofloxacina	2 (7,4%)	17 (15,3%)	19 (13,8%)
Cefazolina	2 (7,4%)	2 (1,8%)	4 (2,9%)
Gentamicina	0 (0,0%)	2 (1,8%)	2 (1,4%)
Ceftazidima	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1 (0,7%)
Ertapenem	0 (0,0%)	3 (2,7%)	3 (2,2%)
Linezolida	0 (0,0%)	2 (1,8%)	2 (1,4%)
Cotrimoxazol	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1 (0,7%)
Cefotaxima	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1 (0,7%)
Antibioterapia combinada	4 (14,8%)	34 (30,6%)	38 (27,5%)
Total	27 (19,6%)	111 (80,4%)	138 (100,0%)
<i>Missing values</i>	4	8	12

4.6.1.1. Descalação terapêutica

Seria de esperar que após o isolamento de MRSA fosse feita a descalação terapêutica para uma antibioterapia de espectro mais estreito e/ou da via de administração endovenosa para a oral. Este ajuste terapêutico possibilita, não só a redução dos efeitos adversos, como também a diminuição do risco de desenvolvimento de mecanismos de resistência bacterianos e dos custos. No entanto, neste estudo, apenas 71,7% (n=99) fizeram descalação terapêutica em função do resultado microbiológico, provavelmente devido à presença de infeções polimicrobianas, o que exigiu a manutenção de uma terapêutica de amplo espectro. Os estudos demonstram que a descalação terapêutica se encontra associada a uma diminuição do risco da mortalidade, comparativamente aos doentes que mantêm uma terapêutica de amplo espectro, pelo que as colheitas microbiológicas devem ser feitas quanto antes possível, de forma a que precedam o início da antibioterapia (Garnacho-Montero, 2014). Ainda assim, a terapêutica antibiótica inicial deve ser avaliada com base nas características clínicas do doente, nos microrganismos mais prováveis, tendo em conta a sua sensibilidade aos

antimicrobianos, as particularidades dos antibióticos e os dados epidemiológicos do local (DGS, 2011).

Além disso, há que ter em conta, que independentemente da evolução favorável do quadro clínico de um doente com terapêutica de amplo espectro, esta não deve ultrapassar os 7 a 10 dias, pois a duração prolongada encontra-se associada à emergência de resistências (DGS, 2011). Neste estudo, verificou-se que a terapêutica empírica apresentou uma duração média de 7,6 dias ($\sigma=3,1$), com uma duração mínima e máxima de 2 e 22 dias, respetivamente; pelo que podemos concluir que se encontra de acordo com o previsto.

4.6.1.2. Adequação da terapêutica empírica

Adicionalmente, testou-se o impacto da terapêutica empírica combinada no prognóstico, sendo que não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos ($p>0,05$). Assim, é possível considerar que o tratamento combinado de antimicrobianos não interfere no prognóstico (Tabela 25).

Tabela 25. Relação entre a terapêutica empírica e o prognóstico

Prognóstico	Terapêutica empírica		Total	p
	Monoterapia	Combinada		
Alta	52 (52,0%)	17 (44,7%)	69 (50,0%)	0,411
Óbito	48 (48,0%)	21 (55,3%)	69 (50,0%)	
Total	100 (72,5%)	38 (27,5%)	138 (100,0%)	

Em sequência, estudou-se, ainda, se a terapêutica empírica inadequada poderia acarretar um aumento da mortalidade, bem como encontrar-se associada a um período de internamento elevado. Definiu-se como terapêutica empírica adequada, o tratamento com vancomicina e linezolida, prévio ao diagnóstico microbiológico de infeção por MRSA. Através da análise da tabela 26 é possível constatar a ausência de relação entre as variáveis ($p>0,05$); no entanto, observa-se que a maioria, 75,0% ($n=9$), dos doentes que realizaram tratamento empírico adequado tiveram alta, o que não se verifica nos doentes que fizeram terapêutica inadequada. Por outro lado, é de realçar que apenas 8,7% ($n=12$) realizaram terapêutica empírica adequada, o que torna difícil a análise.

Tabela 26. Relação entre a adequação da terapêutica empírica e o prognóstico

		Terapêutica empírica		Total	p
		Inadequada	Adequada		
Prognóstico	Alta	60 (47,6%)	9 (75,0%)	69 (50,0%)	0,070
	Óbito	66 (52,4%)	3 (25,0%)	69 (50,0%)	
Total		126 (91,3%)	12 (8,7%)	138 (100,0%)	

Relativamente à duração do internamento e adequação da terapêutica empírica, verifica-se existirem diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), sendo que a maior parte dos doentes ($n=10$; 83,3%) que realizaram tratamento empírico correto tiveram um internamento com duração inferior (Tabela 27).

Tabela 27. Relação entre a duração do internamento e a adequação da terapêutica empírica

		Terapêutica Empírica		Total	p
Duração do internamento	< 30 dias	62 (49,2%)	10 (83,3%)	72 (52,2%)	0,024
	≥ 30 dias	64 (50,8%)	2 (16,7%)	66 (47,8%)	
Total		126 (91,3%)	12 (8,7%)	138 (100,0%)	

Os estudos nesta área são controversos. Rodríguez-Baño *et al.* (2009) estudaram o impacto da terapêutica empírica inapropriada nos doentes com sépsis provocada por HA-MRSA, onde verificaram que apenas 21% dos doentes foram tratados com antibioterapia empírica adequada e que não existia associação entre a terapêutica empírica e a taxa de mortalidade. No entanto, Fraser *et al.* (2006) observaram que o tratamento inadequado acarreta um aumento do risco de mortalidade, induzindo também um internamento prolongado. Por outro lado, Robinson *et al.* (2014), demonstraram que o conhecimento prévio acerca da colonização por MRSA e a implementação de um regime terapêutico empírico adequado com glicopeptídeos encontra-se associado a menores taxas de mortalidade.

4.6.2. Caraterização da terapêutica dirigida

Quanto à terapêutica dirigida, foi possível verificar que a maior parte dos doentes foram tratados com vancomicina em regime de monoterapia ($n=97$, 76,2%) (Tabela 28).

Tabela 28. Terapêutica dirigida para o tratamento da infecção por HA-MRSA, por localidade

Terapêutica dirigida	Localidade		Total
	Elvas	Portalegre	
Vancomicina	22 (87,5%)	75 (73,5%)	97 (76,2%)
Linezolida	0 (0,0%)	3 (2,9%)	3 (2,4%)
SMX-TMP	0 (0,0%)	4 (3,9%)	4 (3,2%)
Nitrofurantoína	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (0,8%)
Ácido fusídico	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (0,8%)
Antibioterapia combinada	2 (12,5%)	18 (17,6%)	20 (15,9%)
Total	24 (19,1%)	102 (80,9%)	126 (100,0%)
<i>Missing values</i>	7	17	24

Relativamente à posologia prescrita para a vancomicina, geralmente, incidiu em duas administrações diárias, com uma duração de 10 dias, no entanto, nalguns casos houve necessidade de prolongar a terapêutica por ausência de resposta. Na ULSNA, a vancomicina encontra-se disponível em duas apresentações distintas – 500mg e 1000mg – sendo que a dose mais prescrita foi a de 1000mg. Já o linezolida 600mg existe em duas formas farmacêuticas distintas – comprimidos e solução para administração endovenosa – tendo sido observado que, geralmente, o tratamento inicia pela administração endovenosa, sendo feita a descalção terapêutica para a forma oral. A posologia *per os* indicada para o linezolida foi, também, de duas administrações diárias (dosagem de 1200 mg). Por último, a prescrição para IPTM incidiu, ainda, no cotrimoxazol (SMX-TMP) e no ácido fusídico quando no TSA se detetou sensibilidade aos antimicrobianos descritos. Por fim, a nitrofurantoína foi indicada em apenas uma ITU, com base nos resultados laboratoriais. Assim, foi possível denotar que na maior parte dos doentes o regime terapêutico encontra-se dentro do previsto, tendo em conta as *guidelines* da IDSA referenciadas no capítulo I (Tabela 29).

Tabela 29. Posologias mais frequentemente indicadas para a terapêutica dirigida simples

Antibiótico	Dose (mg)	Posologia	Duração (dias)
Vancomicina	1000	2xdia	10-14 dias
Linezolida	600	2xdia	10-14 dias
SMX-TMP	960	2xdia	10 dias
Ácido fusídico	250	2xdia	10 dias
Nitrofurantoína ³	100	4xdia	2 dias

³ Doente sofreu alta logo após início da terapêutica, pelo que a duração do tratamento diz respeito somente ao internamento

Dos doentes que foram submetidos a antibioterapia combinada (n=20; 15,9%), um fez tratamento com cotrimoxazol associado a clindamicina, devido a IPTM grave provocada por MRSA, ao passo que um outro doente foi tratado com linezolida associado a gentamicina por pneumonia provocada por MRSA concomitante a ITU causada por *P. aeruginosa*. Os restantes (n=18; 90,0%) correspondem aos doentes que realizaram antibioterapia com vancomicina combinada com outro antimicrobiano, sendo que a prescrição incidiu essencialmente nas associações de vancomicina com gentamicina (n=4; 22,2%), derivado da elevada incidência das infeções por *P. aeruginosa*; e de vancomicina com meropenem ou piperacilina/tazobactam (n=3; 16,7%) por infeções provocadas por outros bacilos Gram-negativos como *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *A. baumannii*, *Pseudomonas luteola* e *E. coli*.

Por outro lado, testou-se se a terapêutica dirigida combinada se encontrava associada à presença de infeções polimicrobianas, pelo que através da análise estatística (Tabela 30) foi possível verificar que a maior parte dos doentes que realizaram tratamento combinado (n=16; 80,0%) apresentavam infeções polimicrobianas. Assim, verifica-se existir relação entre as variáveis ($p<0,05$).

Tabela 30. Relação entre a terapêutica dirigida e a presença de infeções polimicrobianas

Infecção polimicrobiana	Terapêutica dirigida		Total	p
	Monoterapia	Combinada		
Não	51 (48,1%)	4 (20,0%)	55 (43,7%)	0,02
Sim	55 (51,9%)	16 (80,0%)	71 (56,3%)	
Total	106 (84,1%)	20 (15,9%)	126 (100,0%)	

4.6.3. Estirpes de *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina

Dos 125 doentes que realizaram terapêutica com vancomicina (10 empiricamente e 115 após conhecimento do agente etiológico da infeção), observou-se que 24 doentes necessitaram de recorrer ao linezolida, devido a falência terapêutica observada com a vancomicina. Assim, foi possível estimar que a vancomicina demonstrou ineficácia terapêutica em, aproximadamente, 19,2% dos casos. Tal pode ser indicativo de se tratarem de infeções provocadas por estirpes com heterorresistência, cuja CMI se encontra dentro do intervalo de VSSA (Tenover & Moellering, 2007; Howden, Peleg & Stinear, 2014). No entanto, esta taxa foi determinada através da justificação clínica baseada na prescrição médica, na qual constava indicação que o recurso ao linezolida se

devia a falência terapêutica da vancomicina. Como tal, este dado não é conclusivo, visto que não foram considerados os valores de CMI do glicopeptídeo.

Neoh *et al.* (2007) estudaram o impacto da reduzida suscetibilidade a este antibiótico nas bacteriémias provocadas por MRSA, com uma amostra constituída por dez doentes, e observaram uma baixa resposta à vancomicina em 16,09% dos casos, valor próximo ao obtido neste estudo. Adicionalmente, diversos estudos têm questionado a eficácia da vancomicina nas infeções severas devido às elevadas taxas de falência terapêutica observadas, tendo sido demonstrado que uma CMI elevada se encontra associada a altas taxas de mortalidade (Garau *et al.*, 2009). Assim, perante infeções provocadas por estirpes com CMI com valores superiores a 1µg/mL, devem ser consideradas outras alternativas terapêuticas; ou a associação deste antimicrobiano com outros de classes distintas ou, ainda, o aumento da dose de vancomicina, de modo a atingir concentrações mínimas na ordem dos 15mg/L (apesar do elevado risco de nefrotoxicidade) (Garau *et al.*, 2009; Dhand & Sakoulas, 2012).

Com efeito, é crucial considerar a CMI da vancomicina para a estirpe de MRSA em causa, para que, logo após os resultados do TSA, seja implementado o tratamento dirigido com linezolida, evitando a emergência de resistências e, ainda, os efeitos adversos e os custos que a terapêutica concomitante com ambos acarreta.

4.7.Determinação da taxa de erro associada à terapêutica empírica com vancomicina e linezolida

A segunda amostra – doentes internados que efetuaram tratamento com vancomicina e linezolida – foi constituída por 267 doentes (61 de Elvas e 206 de Portalegre), dos quais 46 diziam respeito a doentes com infeções provocadas por enterococos, estreptococos ou ECN, pelo que realizaram terapêutica dirigida com os antimicrobianos mencionados (Tabela 31). Por outro lado, 115 doentes apresentavam infeção por MRSA e foram tratados com vancomicina e/ou linezolida após isolamento da bactéria, sendo estes coincidentes com a primeira amostragem em estudo. Por fim, um dos doentes fez vancomicina no âmbito da profilaxia cirúrgica, derivado de alergia à penicilina e derivados.

Tabela 31. Caracterização da amostra respeitante aos doentes que foram tratados com vancomicina e/ou linezolidina

	Elvas	Portalegre	Total
Doentes com infeções por HA-MRSA ⁴	27 (44,3%)	100 (48,5%)	127 (47,6%)
Sem isolamento	18 (29,5%)	48 (23,3%)	66 (24,7%)
Isolamento de outros microrganismos	4 (6,6%)	23 (11,2%)	27 (10,1%)
Terapêutica dirigida para outros Gram-positivos	11 (18,0%)	35 (17,0%)	46 (17,2%)
Profilaxia cirúrgica	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Total	61 (22,8%)	206 (77,2%)	267 (100,0%)

Assim sendo, obtiveram-se 105 doentes que realizaram terapêutica empírica com vancomicina ou linezolidina, por suspeita de MRSA. Destes, verificou-se que 9 (8,6%) haviam feito terapêutica empírica com linezolidina, dos quais apenas 2 (22,2%) eram, de facto, infeções provocadas por MRSA, ao passo que nos restantes 7 (77,8%) não ocorreu isolamento do microrganismo em causa, o que impossibilita a determinação da taxa de erro relativa à terapêutica empírica com linezolidina. O linezolidina foi prescrito empiricamente, em menor escala, no entanto, este antimicrobiano apenas deve ser utilizado após confirmação da infeção por um Gram-positivo suscetível ao mesmo. Todavia, os doentes estudados que foram submetidos ao tratamento empírico com esta oxazolidinona apresentavam um quadro clínico severo e ausência de resposta à terapêutica antibiótica de amplo espectro convencional. No entanto, verificou-se que estes doentes não foram submetidos previamente a tratamento empírico com vancomicina, o que pode indicar o recurso a este antimicrobiano de forma possivelmente desnecessária, sobretudo, tendo em conta os custos que acarreta.

O regime terapêutico empírico com vancomicina consistia na associação de uma série de antimicrobianos de amplo espectro, tais como a PIP/TAZ e a gentamicina, associados a antifúngicos como o fluconazol. Porém, é necessário ter em conta, com base na amostra respeitante aos doentes com HA-MRSA, a elevada prevalência de insuficiência renal crónica, pelo que devem ser evitadas terapêuticas combinadas, sobretudo a

⁴ Inclui os doentes que foram tratados empírica e dirigidamente com vancomicina e/ou linezolidina

associação de um glicopeptídeo com um aminoglicosídeo derivado do elevado risco de oto e nefrotoxicidade que ambos acarretam. Alguns autores, referem que a combinação de vancomicina e um aminoglicosídeo evidencia efeito sinérgico na maioria das infeções provocadas por MRSA, sendo uma alternativa vantajosa no tratamento de endocardites associadas a prótese (Garau, Bouza, Chastre, Gudiol & Harbarth, 2009). Em contrapartida, uma revisão publicada recentemente revelou que a antibioterapia combinada, no tratamento das bacteriémias provocadas por MRSA, usualmente revela-se isenta de eficácia, além de comprometer o sistema renal. Excetuando o facto dos doentes que são tratados com vancomicina associada a uma quinolona apresentarem menos recidivas num período de seis meses (Holland, Arnold & Fowler, 2014), a terapêutica combinada não parece trazer vantagens no tratamento de bacteriémias por HA-MRSA.

Segundo as guidelines da IDSA, aquando de uma sépsis severa deve ser implementado um regime terapêutico empírico combinado, que abranja microrganismos patogénicos multirresistentes, como os géneros *Acinetobacter* e *Pseudomonas*, pelo que deve recorrer-se à associação entre um beta-lactâmico de amplo espetro com um aminoglicosídeo e uma fluoroquinolona. Quando a suspeita recai sob pneumococos, a terapêutica empírica deve incluir, além do beta-lactâmico, um macrólido. No entanto, este regime não deve apresentar uma duração superior a 3-5 dias, pelo que as culturas microbiológicas (pelo menos duas) devem ser feitas antes do início da antibioterapia. Porém, nas bacteriémias provocadas por *S. aureus*, cujos doentes manifestam uma resposta clínica lenta, o tratamento pode ser prolongado até 10 dias (Dellinger *et al.*, 2013). Por outro lado, nas infeções potencialmente fatais, os estudos indicam que os glicopeptídeos não constituem as melhores alternativas, a menos que o isolado demonstre sensibilidade aos mesmos, sendo preferível o recurso à daptomicina associada ao linezolida, ao cotrimoxazol ou a uma penicilina semi-sintética, para cobertura dos MSSA (Gould, 2013). Posto isto, podemos concluir que a terapêutica empírica combinada com glicopeptídeos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas observada neste estudo se encontra de acordo com as recomendações citadas, sobretudo tendo em conta a incidência das infeções polimicrobianas na primeira amostra. Além disso, o recurso ao linezolida de modo empírico pode ser justificado por se tratarem de infeções potencialmente fatais; o facto de não ter sido feita a associação com daptomicina, poderá ser explicada, em parte, por nos locais em estudo este último

antimicrobiano não se encontrar disponível. Em contrapartida, a utilização de linezolida isoladamente é desaconselhada nas infeções graves, na medida em que se trata de um antibiótico com atividade bacteriostática, pelo que a daptomicina é preferível devido à sua ação bactericida (Lowy, 2014).

Nos 96 doentes que realizaram terapêutica empírica com vancomicina, em 10 (10,4%) foi realmente confirmada infeção por MRSA, em 59 doentes (61,5%) não se isolou o agente etiológico e os restantes 27 doentes (28,1%) apresentavam infeção provocada por outro microrganismo distinto, nomeadamente por bactérias Gram-negativas e MSSA. Neste último grupo constatou-se, ainda, que nos doentes nos quais se isolou MSSA não foi realizado o ajuste terapêutico em função do resultado laboratorial, pelo que a manutenção da vancomicina no regime terapêutico foi desnecessária; já nos doentes que efetivamente apresentavam infeções provocadas por bactérias Gram-negativas, como *A. baumannii*, *K. pneumoniae* e *E. coli* observou-se que em 59,3% dos casos (n=16) foi feito o ajuste terapêutico com antimicrobianos ativos contra Gram-negativos. Por conseguinte, este dado possibilitou a determinação da taxa de erro associada à terapêutica empírica com vancomicina, tendo-se chegado a um valor de 28,1% (Figura 16).

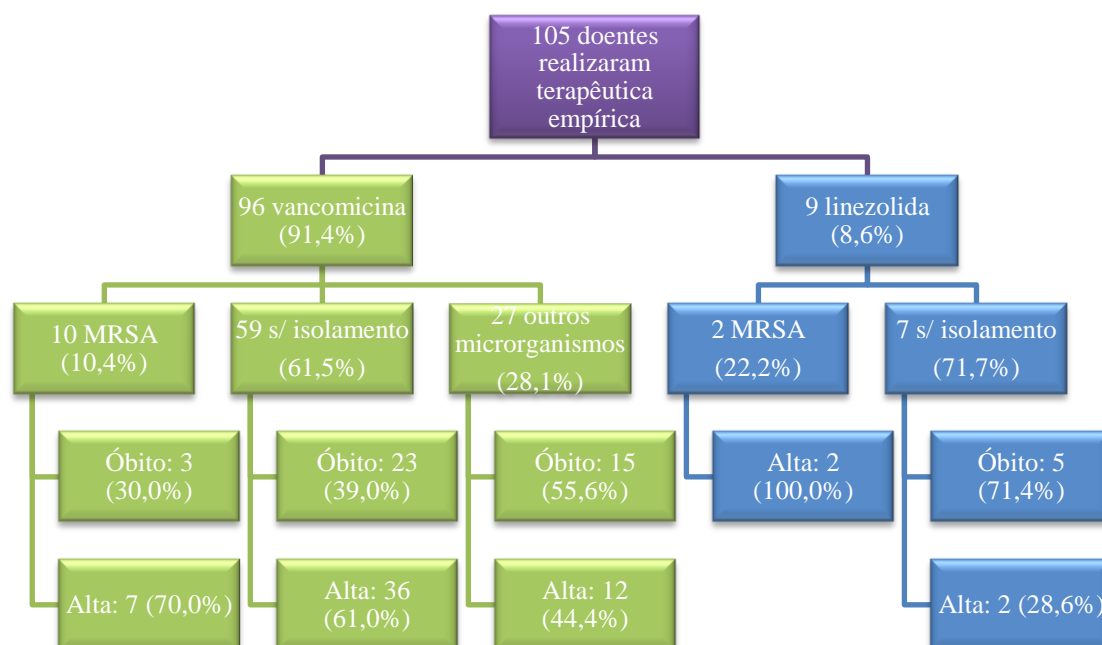


Figura 16. Caracterização dos doentes que realizaram terapêutica empírica para o tratamento de MRSA, ao nível do prognóstico

Assim, observou-se que, na maioria dos casos (n=66; 62,9%) não ocorreu isolamento do microrganismo, o que poderá levar a pensar que esta taxa de erro possa ser superior.

Apesar disso, em 57,6% destes doentes verificou-se resposta clínica à antibioterapia, muito provavelmente devido a esta ser de amplo espectro. Apesar do sucesso associado a esta terapêutica, é de evidenciar que o uso irracional destes antimicrobianos pode, eventualmente, induzir a mecanismos de resistência. Tal pode ser demonstrado através da taxa de ineficácia associada ao glicopeptídeo, referida anteriormente. Por fim, verificou-se que dos 66 doentes nos quais não se obteve isolamento do agente etiológico, 28 (42,4%) tiveram um prognóstico de óbito, ao passo que 38 (57,6%) revelaram evolução clínica favorável face ao tratamento empírico e, conseqüentemente, tiveram alta. Por outro lado, é necessário ter em conta, que a terapêutica empírica deve ser baseada na epidemiologia das infeções do local. Assim, podemos concluir que a inclusão da vancomicina no regime terapêutico empírico é adequada aos dados epidemiológicos dos hospitais em estudo, tendo em conta as elevadas taxas de resistência de *S. aureus*, sendo que a percentagem de doentes que sofreram alta após realizar o tratamento empírico com vancomicina são indicativas deste pressuposto.

4.8. Análise dos custos associados à terapêutica instituída nas infeções por MRSA

A determinação dos custos foi feita com base nas terapêuticas empíricas e dirigidas mais comuns e considerando a duração da terapêutica e a posologia indicada. Os resultados foram extrapolados para uma duração mínima de tratamento de 7 dias e máxima de 14 dias, para a antibioterapia dirigida. Quanto à terapêutica empírica foram considerados os antimicrobianos mais comumente utilizados e definiu-se um intervalo de duração do tratamento entre 3 a 10 dias. Assim, através da análise da tabela 32, verifica-se que a alternativa mais económica para o tratamento das infeções em causa é o cotrimoxazol, no entanto, a maior parte de MRSA isolados apresentava sensibilidade somente à vancomicina e ao linezolida. Embora a vancomicina seja considerada a melhor alternativa no tratamento destas infeções, o linezolida apresenta diversas vantagens, possibilitando o tratamento no ambulatório, o que permite evitar a contaminação cruzada resultante do internamento, pelo que nos doentes que não necessitem de internamento, poderia ser vantajoso o recurso a este antimicrobiano, tendo em conta o elevado número de doentes com infeções polimicrobianas na amostra. Segundo Bounthavong, Zargarzadeh, Hsu & Vanness (2011), apesar do custo unitário do linezolida ser bastante superior comparativamente à vancomicina, este antimicrobiano apresenta maiores taxas de sucesso terapêutico, além de uma melhor

relação custo-efetividade. Por outro lado, McCollum, Rhew & Parodi (2003) demonstraram que a alteração terapêutica de vancomicina IV para linezolida oral, possibilita reduzir a duração do internamento em cerca de 3 dias, e, consequentemente, os custos associados ao mesmo, como por exemplo as consequências oriundas da cateterização (flebite, trombose venosa e infeções associadas).

Tabela 32. Custos das terapêuticas mais frequentemente utilizadas no tratamento das infeções por HA-MRSA

	Antibiótico	Custo unitário (€)	Custo diário (€)	Custos associados à duração mínima de tratamento (€)	Custos associados à duração máxima de tratamento (€)
Dirigida	Vancomicina 500mg EV	1,32	2,64	18,48	36,96
	Vancomicina 1000mg EV	2,02	4,04	28,28	56,56
	Linezolida 600mg EV	49,60	99,20	694,40	1388,80
	Linezolida 600mg oral	35,40	70,80	495,60	991,2
	Cotrimoxazol 960mg oral	0,14	0,28	1,96	3,92
Empírica	PIP/TAZ 4500mg EV	1,93	5,79	17,37	57,90
	AMX/CLAV 1200mg EV	1,03	3,09	9,27	30,90
	Levofloxacina 500mg EV	1,70	1,70	5,10	17,00
	Ceftriaxona 1000mg EV	0,66	1,32	3,97	13,20

4.9. Recomendações para o controlo das infeções por HA-MRSA na ULSNA

Os resultados encontrados no presente trabalho sugerem taxas de MRSA alarmantes na ULSNA, pelo que é recomendável a implementação de medidas de controlo de infeção rigorosas, tais como a lavagem das mãos, preferencialmente com o recurso a soluções antissépticas; a promoção do isolamento dos doentes com infeções provocadas por microrganismos potencialmente patogénicos e associados a elevadas taxas de resistência; a manutenção de rácios pessoal hospitalar/doente adequados; e a promoção do uso racional dos antimicrobianos, através da correta formação dos profissionais de saúde e de medidas administrativas.

Estes dados indicam, ainda, que seria importante realizar uma reformulação das pautas de tratamento da ULSNA, uma vez que não contemplam orientações específicas para o tratamento das infecções por MRSA, além de ter sido observada a ausência de descalação terapêutica, na maioria dos casos. Como tal, torna-se importante implementar uma descalação terapêutica, apoiada nos resultados microbiológicos, e que deve ser feita tendo em conta os seguintes parâmetros: 1) a alteração da terapêutica de amplo espectro (empírica), mediante a mudança do regime terapêutico para monoterapia dirigida com glicopeptídeos ou oxazolidinonas; 2) a alteração da via de administração IV para oral, assim que a situação clínica do doente o permitir; 3) o ajuste da duração da terapêutica em função da gravidade da infecção.

Adicionalmente, para escolher um tratamento antibiótico adequado deve-se ter em consideração: a história do doente, as intolerâncias farmacológicas, o recurso prévio à antibioterapia, a presença de comorbilidades e o padrão de suscetibilidade dos microrganismos (Lowy, 2014).

Por fim, o recurso à vancomicina e ao linezolida deve ser cauteloso, na medida em que o primeiro já se encontra associado à emergência de resistências, além dos efeitos adversos que resultam da sua administração e da necessidade de monitorização terapêutica; requerendo portanto que a emergência das estirpes VISA seja monitorizada através da CMI. Já o linezolida induz distúrbios hematológicos graves e apresenta apenas atividade bacteriostática. Assim, a inclusão de daptomicina como alternativa terapêutica provavelmente apresentaria vantagens, na medida em que é melhor tolerada que o linezolida e é bactericida (Tabela 33) (Lowy, 2014).

Tabela 33. Recomendações terapêuticas para a terapêutica empírica antibiótica das infecções graves por HA-MRSA na ULSNA (com base em Liu *et al.*, 2011; Dellinger *et al.*, 2013; Lowy, 2014)

Terapêutica empírica		
Infeções graves possivelmente polimicrobianas c/ suspeita de MRSA	Beta-lactâmico + Aminoglicosídeo + Fluoroquinolona + Vancomicina (na suspeita de origem fúngica ou viral (ex.: vírus influenza) adicionar fluconazol ou osetalmivir, respetivamente	
Terapêutica dirigida		
	1ª linha	Alternativa(s)
Pneumonia	Vancomicina ou linezolida	Telavancina
IPTM complicada	Vancomicina	Daptomicina ou linezolida
Bacteriémia/Sépsis	Vancomicina	Daptomicina

4.10. Pontos fortes do trabalho

Este estudo revelou-se um projeto inovador, derivado da escassez de estudos realizados em Portugal no âmbito da terapêutica antibiótica, empírica e dirigida, utilizada para infeções provocadas por HA-MRSA. Por outro lado, constituiu o primeiro estudo português que avaliou a taxa de erro associada à terapêutica empírica para suspeita de infeções por MRSA.

4.11. Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo consiste no viés da informação, na medida em que o estudo foi implementado com base nas listagens fornecidas pela ULSNA, pelo que o número de doentes com MRSA e MSSA pode ter sido subestimado. Para que tal fosse solucionado, seria necessário realizar a consulta dos processos clínicos de todos os doentes que sofreram internamento na ULSNA, durante o ano de 2013. Outra limitação do estudo é o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, o que impossibilita acompanhar a evolução e a severidade do quadro clínico do doente. Por fim, deveriam ter sido incluídos todos os doentes que adquiriram infeções nosocomiais, de forma a determinar a incidência das infeções por HA-MRSA.

4.12. Recomendações para posterior investigação

Tal como supramencionado, este estudo apresentou como principal limitação o viés da informação. Assim, o ideal seria a consulta dos processos clínicos de todos os doentes que sofreram internamento, de forma a estudar todos os doentes com infeção por *S. aureus*. Adicionalmente, através da inclusão de todos os doentes internados, seria possível diferenciar de melhor forma os fatores de risco destas infeções e a sua relação com o aparecimento de MRSA. Seria interessante, ainda, amplificar o estudo a nível nacional e comparar as taxas de resistência e de erro associado à terapêutica empírica. Por outro lado, a implementação de um estudo de coorte prospetivo seria igualmente incentivador, de forma a acompanhar a evolução dos doentes, bem como correlacionar as terapêuticas antibióticas com o prognóstico dos mesmos. Em alternativa, poderiam ser implementadas medidas de prevenção e controlo das infeções por HA-MRSA e estudado o impacto das mesmas sob as taxas verificadas no presente estudo.

CAPÍTULO V – CONCLUSÕES

Embora Portugal evidencie uma das maiores taxas de resistência à meticilina de *S. aureus* da Europa, no presente estudo estimaram-se taxas de MRSA alarmantes, na ordem dos 90%. Tal facto poderá dever-se à escassez de medidas rigorosas de controlo e prevenção de infeções, assim como ao elevado consumo de antimicrobianos observado nos locais em estudo, e que estão de acordo com as médias nacionais (46,7%).

A terapêutica empírica incidiu particularmente em antimicrobianos das classes das penicilinas e fluoroquinolonas e, contrariamente ao que seria de esperar, na maioria dos casos não foi feita a descalação terapêutica em função do resultado microbiológico, o que fomenta a emergência de resistências e acarreta custos mais elevados. Todavia, a maioria dos doentes apresentava infeções polimicrobianas, provocadas concomitantemente por microrganismos Gram-negativos - *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, entre outros, o que obriga à realização de terapêuticas combinadas na maioria dos casos.

Além disso, observou-se falência terapêutica após tratamento com vancomicina em 19,2% dos casos, pelo que poderá ser indicativo de que se tratavam de doentes com infeções provocadas por *S. aureus* com reduzida sensibilidade à vancomicina. Este facto poderá ser justificável através do recurso sistemático a este glicopeptídeo, sobretudo considerando a sua inclusão nos regimes terapêuticos empíricos para as infeções graves. Adicionalmente, determinou-se uma taxa de erro associada à terapêutica empírica de MRSA de 28,1%, que diz respeito aos doentes com infeções de etiologia distinta (Gram-negativos e MSSA), sendo que nos doentes com MSSA não se observou em caso algum descalação terapêutica após isolamento da bactéria, o que permite detetar o uso indevido da vancomicina.

Em resumo, os resultados obtidos refletem o panorama atual em Portugal no âmbito da emergência de resistências, sendo fundamental implementar medidas de controlo de infeção rigorosas, sobretudo ao nível da higiene, adequar a terapêutica aos resultados microbiológicos, e promover o uso racional dos antimicrobianos. Com este trabalho esperamos ter contribuído para uma melhor gestão terapêutica das infeções por HA-MRSA na ULSNA, sugerindo recomendações concretas que poderão ser consideradas nas pautas de tratamento seguidas nessa Unidade.

BIBLIOGRAFIA

- Allegranzi, B., Luzzati, R., Luzzani, A., Girardini, F., Antozzi, L., Raiteri, R., Perri, G. & Concia, E. (2002). Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *Journal of Hospital Infection*, 52(2), 136–140. doi:10.1053/jhin.2002.1277
- Archer, G. L. (1998). *Staphylococcus aureus*: a well-armed pathogen. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 26(5), 1179–1181. PMID: 9597249
- Balm, M. N., Lover, A., Salmon, S., Tambyah, P., & Fisher, D. (2013). Progression from new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation to infection: an observational study in a hospital cohort. *BMC infectious diseases*, 13(1), 491. doi:10.1186/1471-2334-13-491
- Bamberger, D. M. & Boyd, S. E. (2005). Management of *Staphylococcus aureus* Infections, 72(12), 2474–2481. Disponível em <http://www.aafp.org/afp/2005/1215/p2474.pdf>
- Bhavnani, S. M., Prakhy, a, Hammel, J. P., & Ambrose, P. G. (2009). Cost-Effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49(5), 691–698. doi:10.1086/604710
- Sztramko, R., Katz, K., Antoniou, T., Mulvey, M., Brunetta, J., Crouzat, F., ... & Loutfy, D. (2007). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in men who have sex with men : A case series, 18(4), 257–261. PMID:18923734
- Boucher, H. W., & Corey, G. R. (2008). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46 (5), 344–349. doi:10.1086/533590

- Bounthavong, M., Zargarzadeh, A., Hsu, D. I., & Vanness, D. J. (2011). Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 14(5), 631–639. doi:10.1016/j.jval.2010.12.006
- Bradley, S. F. (1999). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Long-term Care Concerns. *American Journal of Medicine*; 106(5A): 2-10. PMID:10348058
- Breathnach, A. S. (2005). Nosocomial infections. *Medicine*, 33(3), 22–26. doi:10.1383/medc.33.3.22.61114
- Brooks, M. (2014a, maio). FDA clears dalbavancin (dalvance) for acute skin infections. *Medscape medical news*. [Consultado a 24 de junho de 2014], Disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/825678>
- Brooks, M. (2014b, agosto). FDA OKs Oritavancin (Orbactiv) for Skin Infections. *Medscape medical news*. [Consultado a 18 de outubro de 2014], Disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/829557>
- Brown, D. F. J., Edwards, D. I., Hawkey, P. M., Morrison, D., Ridgway, G. L., Towner, K. J., & Wren, M. W. D. (2005). Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56 (6), 1000–1018. doi:10.1093/jac/dki372
- Carvalho, K., Mamizuka, E., & Filho, P. (2009). Methicillin/Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a hospital and public health threat in Brazil, 71–76. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702010000100014
- Cavalcanti, A.B., Gonçalves, A.R., Almeida, C.S., Bugano, D.G.G., & Silva, E. (2010). Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (6). doi: 10.1002/14651858.CD007022.pub2.

- Chen, L.Y., Chen, L.K., Chang, C.W., Kuo, S.C., Li, L.F., Chan, Y.J., & Wang, F.D. (2012). Treatment of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: a hospital-based study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 55(1), 152–156. doi:10.1016/j.archger.2011.07.003
- Corey, G. R., Kabler, H., Mehra, P., Gupta, S., Overcash, J. S., Porwal, A., ... O’Riordan, W. (2014). Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *The New England Journal of Medicine*, 370(23), 2180–2190. doi:10.1056/NEJMoa1310422
- Costa, A., Noriega, E., Fonseca, L., & Silva, M. (2009). Inquérito Nacional de Prevalência de Infecção – Relatório de setembro de 2009. *Ministério da Saúde*. [Consultado a 15 de março de 2014], disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i012628.pdf>
- Crawford, T., Rodvold, K. A, & Solomkin, J. S. (2012). Vancomycin for surgical prophylaxis? *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(10), 1474–1479. doi:10.1093/cid/cis027
- Curtis, L. T. (2008). Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *The Journal of Hospital Infection*, 69(3), 204–219. doi:10.1016/j.jhin.2008.03.018
- De Cock, E., Sorensen, S., Levrat, F., Besnier, J.-M., Dupon, M., Guery, B., & Duttagupta, S. (2009). Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalized patients with complicated skin and soft-tissue infections in France. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 39(5), 330–340. doi:10.1016/j.medmal.2009.01.005
- DeLeo, F. R., & Chambers, H. F. (2009). Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era, *Journal of Clinical Investigation* 119(9), 2464–2474. doi:10.1172/JCI38226
- DeLeo, F. R., Otto, M., Kreiswirth, B. N., & Chambers, H. F. (2010). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 375(9725), 1557–1568. doi:10.1016/S0140-6736(09)61999-1

- Dellinger, P., Levy, M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, M., ... Moreno, R. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*, 41(2), 580–637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af
- Deurenberg, R., & Stobberingh, E. (2008). The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution : Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 8(6), 747–763. doi:10.1016/j.meegid.2008.07.007
- Dhand, A., & Sakoulas, G. (2012). Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy. *F1000 Medicine Reports*, 4(February), 4. doi:10.3410/M4-4
- Diederer, B. M. W., & Kluytmans, J. a J. W. (2006). The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Infection*, 52(3), 157–68. doi:10.1016/j.jinf.2005.09.001
- Direção-Geral da Saúde (DGS) (2011). Norma nº 029, de 5 de agosto de 2011. Princípios gerais de antibioterapia. *Ministério da Saúde*
- Direção-Geral da Saúde (DGS) (2013). Relatório do Programa Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos. *Ministério da Saúde*
- Dotis, J., Iosifidis, E., Ioannidou, M., & Roilides, E. (2010). Use of linezolid in pediatrics: a critical review. *International Journal of Infectious Diseases : IJID*, 14(8), e638–48. doi:10.1016/j.ijid.2009.10.002
- Ducel, G., Fabry, J. & Nicole, L. (2002). Prevention of hospital-acquired infections, A practical guide. *World Health Organization*. [Consultado a 10 de junho de 2014] Disponível em <http://www.who.int/csr/resources/publications/whocdscsreph200212.pdf?ua=1>
- Durai, R., Ng, P. C. H., & Hoque, H. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an update. *AORN Journal*, 91(5), 599–606. doi:10.1016/j.aorn.2009.11.065

- Edwards, B., Andini, R., Esposito, S., Grossi, P., Lew, D., Mazzei, T., ... Gould, I. M. (2014). Treatment options for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: Where are we now? *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2(3), 133–140. doi:10.1016/j.jgar.2014.03.009
- Emerson, C. B., Eyzaguirre, L. M., Albrecht, J. S., Comer, A. C., Harris, A. D., & Furuno, J. P. (2012). Healthcare-associated infection and hospital readmission. *Infection Control and Hospital Epidemiology : The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 33(6), 539–544. doi:10.1086/665725
- Espadinha, D., Faria, N. a, Miragaia, M., Lito, L. M., Melo-Cristino, J., & De Lencastre, H. (2013). Extensive dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between the hospital and the community in a country with a high prevalence of nosocomial MRSA. *PloS one*, 8(4), e59960. doi:10.1371/journal.pone.0059960
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2013). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012*. doi 10.2900/93403
- European Medicines Agency (EMA) (2011). Assessment Report – Zinforo, ceftaroline fosamil. [Consultado a 5 de abril de 2014]; Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002252/WC500132587.pdf
- Falcone, M., Serra, P., & Venditti, M. (2009). Serious infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving challenge for physicians. *European Journal of Internal Medicine*, 20(4), 343–7. doi:10.1016/j.ejim.2008.08.016
- Forcade, N. a, Wiederhold, N. P., Ryan, L., Talbert, R. L., & Frei, C. R. (2012). Antibacterials as adjuncts to incision and drainage for adults with purulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin infections. *Drugs*, 72(3), 339–351. doi:10.2165/11599510-000000000-00000
- Fraser, A., Paul, M., Almanasreh, N., Tacconelli, E., Frank, U., Cauda, R., Borok, S., Cohen, M., Andreassen, S., Nielsen, A. & Leibovici, L. (2006). Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of

- hospital stay. *The American Journal of Medicine*, 119(11), 970–6. doi:10.1016/j.amjmed.2006.03.034
- Garnacho-Montero, J., Gutiérrez-Pizarraya, a, Escobresca-Ortega, a, Corcia-Palomo, Y., Fernández-Delgado, E., Herrera-Melero, I., Ortiz-Leyba, C. & Márquez-Vácara, J. a. (2014). De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, 40(1), 32–40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7
- Garau, J., Bouza, E., Chastre, J., Gudiol, F., & Harbarth, S. (2009). Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(2). doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02701.x
- Gould, I. M. (2013). Treatment of bacteraemia: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42 Suppl, 17–21. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.04.006
- Graffunder, E. M. (2002). Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(6), 999–1005. doi:10.1093/jac/dkf009
- Gurusamy, KS.,Koti, R., Toon, C.D., Wilson, P., & Davidson, B.R. (2013). Antibiotic therapy for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in surgical wounds (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8). doi: 10.1002/14651858.CD009726.pub2
- Hand, I. (2014, abril). FDA panel recommends 2 new anti-MRSA agents. *Medscape medical news*. [Consultado a 24 de junho de 2014], Disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/822954>

- Hansra, N.K., Shinkai, K. (2011). Cutaneous community-acquired and hospital-acquired *Staphylococcus aureus*, 24(5), 263–272. doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01402.x.
- Henderson, D. K. (2006). Managing methicillin-resistant staphylococci: a paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *The American Journal of Medicine*, 119 (6 Suppl 1), S45–52. doi:10.1016/j.amjmed.2006.04.002
- Herman, R. a, Kee, V. R., Moores, K. G., & Ross, M. B. (2008). Etiology and treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Health-System Pharmacy : AJHP* 65(3), 219–25. doi:10.2146/ajhp060637
- Ho, T., Cadena, J., Childs, L. M., Gonzalez-Velez, M., & Lewis, J. S. (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(5), 1267–1270. doi:10.1093/jac/dks006
- Holland, T. L., Arnold, C., & Fowler, V. G. (2014) Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia A Review. *The Journal of the American Medical Association*, 312(13), 1330-1341. doi:10.1001/jama.2014.9743
- Howden, B. P., Peleg, A. Y., & Stinear, T. P. (2014). The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous-VISA. *Infection, Genetics and Evolution : Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 21, 575–82. doi:10.1016/j.meegid.2013.03.047
- Hsueh, P.-R., Chen, W.-H., Teng, L.-J., & Luh, K.-T. (2005). Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(1), 43–49. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.04.007
- Huang, S. S., & Platt, R. (2003). Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clinical Infectious Diseases : An*

Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 36(3), 281–285.
doi:10.1086/345955

- Hulscher, M. E. J. L., Van der Meer, J. W. M., & Grol, R. P. T. M. (2010). Antibiotic use: how to improve it? *International Journal of Medical Microbiology : IJMM*, 300(6), 351–6. doi:10.1016/j.ijmm.2010.04.003
- KCI (2007, julho). V.A.C. Therapy Clinical Guidelines, a reference source for clinicians, [Consultado a 20 de junho de 2014], Disponível em <http://www.kci1.com/cs/BlobServer?blobkey=id&blobwhere=1226642516226&blobheader=application%2Fpdf&blobcol=urldata&blobservice=MungoBlobs>
- Kennedy, A. D., & DeLeo, F. R. (2009). Epidemiology and Virulence of Community-Associated MRSA. *Clinical Microbiology Newsletter*, 31(20), 153–160. doi:10.1016/j.clinmicnews.2009.09.004
- Kobayashi, S. D., & DeLeo, F. R. (2009). An update on community-associated MRSA virulence. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(5), 545–51. doi:10.1016/j.coph.2009.07.009
- Itani, K. M. F., Weigelt, J., Li, J. Z., & Duttgupta, S. (2005). Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(6), 442–448. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.09.003
- Iwatsuki, K., Yamasaki, O., Morizane, S., & Oono, T. (2006). Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression. *Journal of Dermatological Science*, 42(3), 203–214. doi:10.1016/j.jdermsci.2006.03.011
- Lencastre, H. De, Oliveira, D., & Tomasz, A. (2007). Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power, *Current Opinion in Microbiology*, 10, 428–435. doi:10.1016/j.mib.2007.08.003

- Lepelletier, D., & Lucet, J.C. (2013). Controlling meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: not simply meticillin-resistant *S. aureus* revisited. *The Journal of Hospital Infection*, 84(1), 13–21. doi:10.1016/j.jhin.2013.01.010
- Lipke, V. L., & Hyott, A. S. (2010). Reducing surgical site infections by bundling multiple risk reduction strategies and active surveillance. *AORN Journal*, 92(3), 288–96. doi:10.1016/j.aorn.2010.01.016
- Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., ... Chambers, H.. (2011). Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(3), 18–55. doi:10.1093/cid/ciq146
- Loeb, M.B., Main, C., & Eady, A. & Walker-Dilks, C. (2008). Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). doi: 10.1002/14651858.cd003340
- Lowes, R. (2014, junho). New antibiotic tedizolid (Sivextro) approved by FDA. *Medscape Medical News*. [Consultado a 24 de junho de 2014], disponível em <http://www.medscape.com/viewarticle/827168>
- Lowy, F. (2003). Antimicrobial resistance : the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1265–1273. doi:10.1172/JCI200318535
- Lowy, F. (2014, outubro). Treatment of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults. *Wolters Kluwer Health*. [Consultado a 24 de outubro de 2014], disponível em <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-invasive-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-infections-in-adults#H28>
- McCarthy, N. L., Sullivan, P. S., Gaynes, R., & Rimland, D. (2010). Health care-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A comparison of definitions. *American Journal of Infection Control*, 38(8), 600–606. doi:10.1016/j.ajic.2010.01.006

- Mccollum, M., Rhew, D. C., & Parodi, S. (2003). Cost Analysis of Switching from IV Vancomycin to PO Linezolid for the Management of Methicillin- Resistant *Staphylococcus* Species, *Clinical Therapeutics* 25(12), 3173-3189. PMID:14749155
- McCollum, M., Sorensen, S. V, & Liu, L. Z. (2007). A comparison of costs and hospital length of stay associated with intravenous/oral linezolid or intravenous vancomycin treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by suspected or confirmed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly US patients. *Clinical Therapeutics*, 29(3), 469–477. PMID:17577468
- McFee, R. B. (2009). Nosocomial or hospital-acquired infections: an overview. *Disease-a-Month : DM*, 55(7), 422–438. doi:10.1016/j.disamonth.2009.03.014
- Melo-Cristino, J., Resina, C., Manuel, V., Lito, L., & Ramirez, M. (2013). First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *The Lancet*, 382(9888), 205. doi:10.1016/S0140-6736(13)61219-2
- Mendes, J. (2010). Resistência Antibiótica no *Staphylococcus aureus*; da Investigação Básica à Prática Clínica. *Rev Port Med Int*, 17(1), 11–15. Disponível em http://www.spci.pt/Revista/Vol_17/2010331_REV_Mar10_Volume17N1_11a15.pdf
- Monteiro, J. A. (1993). Infecções nosocomiais. Alguns Aspectos, *Acta Médica Portuguesa*, 6, 135–140. Disponível em <http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/3071/2413>
- Mullins, C. D., Kuznik, A., Shaya, F. T., Obeidat, N. A, Levine, A. R., Liu, L. Z., & Wong, W. (2006). Cost-effectiveness analysis of linezolid compared with vancomycin for the treatment of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Therapeutics*, 28(8), 1184–1198. doi:10.1016/j.clinthera.2006.08.016
- Murray, P., Rosenthal, K. & Pfaller, M. (2004). *Microbiologia Médica*. Guanabara Koogan (quarta edição)

- National Clinical Effectiveness Committee. (2013). Prevention and Control Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), (2). [Consultado a 20 de maio de 2014], Disponível em <http://www.hpsc.ie/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/InfectionControlandHAI/Guidelines/File,14478,en.pdf>
- Nazareth, R., Gonçalves-Pereira, J., Tavares, Miragaia, M., De Lencastre, H., Silvestre, J.,... Póvoa, P. (2013). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Portugal. *Revista portuguesa de pneumologia*, 18(1), 34–38. doi:10.1016/j.rppneu.2011.05.007
- Neoh, H., Hori, S., Komatsu, M., Oguri, T., Takeuchi, F., Cui, L., & Hiramatsu, K. (2007). Impact of reduced vancomycin susceptibility on the therapeutic outcome of MRSA bloodstream infections, 6, 1–6. doi:10.1186/1476-0711-6-Received
- Niederman, M. S. (2009). Treatment options for nosocomial pneumonia due to MRSA. *The Journal of Infection*, 59(1), 25–31. doi:10.1016/S0163-4453(09)60005-0
- Nordmann, P., Naas, T., Fortineau, N., & Poirel, L. (2007). Superbugs in the coming new decade; multidrug resistance and prospects for treatment of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in 2010. *Current Opinion in Microbiology*, 10(5), 436–40. doi:10.1016/j.mib.2007.07.004
- O'Connor, J., Kells, A., Henry, S., & Scalea, T. (2005). Vacuum-assisted closure for the treatment of complex chest wounds. *The Annals of Thoracic Surgery*, 79(4), 1196–1200. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.09.041
- Olchanski, N., Mathews, C., Fusfeld, L., & Jarvis, W. (2011). Assessment of the influence of test characteristics on the clinical and cost impacts of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening programs in US hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 32(3), 250–257. doi:10.1086/658332
- Owens, C. D., & Stoessel, K. (2008). Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *The Journal of Hospital Infection*, 70 Suppl 2, 3–10. doi:10.1016/S0195-6701(08)60017-1

- Peng, Y., Ye, X., Li, Y., Bu, T., Chen, X., Bi, J., Zhou, J. & Yao, Z. (2013). Teicoplanin as an effective alternative to vancomycin for treatment of MRSA infection in Chinese population: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*, 8(11), 79782. doi:10.1371/journal.pone.0079782
- Peres, D., Cardoso, M. & Pina, E. (2011). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a Portuguese hospital and its risk perception by health care professionals, 29(2), 132–139. Disponível em <http://www.ensp.unl.pt/dispositivos-de-apoio/cdi/cdi/sector-de-publicacoes/revista/2010/pdf/vol-2-2011/Methicillin-Resistant%20Staphylococcus%20Aureus.pdf>
- Pina, E., Paiva, J., Nogueira, P., & Silva, M. (2013). Prevalência de infeção adquirida no hospital e do uso de antimicrobianos nos hospitais portugueses – inquérito 2012, *Ministério da Saúde*. [Consultado a 15 de abril de 2014], disponível em <http://www.dgs.pt/ms/3/pagina.aspx?codigoms=5514&back=1&codigono=00020034AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA>
- Podiatry today (2003, janeiro). A FREE-ing Change. 16(1). [Consultado a 25 de junho de 2014], Disponível em <http://www.podiatrytoday.com/article/1160>
- PORDATA (2013). População residente: total e por grupo etário – Portugal. *Base de Dados Portugal Contemporâneo* [Consultado a 11 de setembro de 2014], Disponível em <http://www.pordata.pt/Portugal/Indicadores+de+envelhecimento-526>
- Prokocimer, P., Bien, P., Deanda, C., Pillar, C. M., & Bartizal, K. (2012). In vitro activity and microbiological efficacy of tedizolid (TR-700) against Gram-positive clinical isolates from a phase 2 study of oral tedizolid phosphate (TR-701) in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(9), 4608–4613. doi:10.1128/AAC.00458-12
- Purser, K., (2012). Management of Infected and MRSA Wounds. Royal United Hospital Bath. [Consultado a 23 de Junho de 2014], Disponível em http://www.ruh.nhs.uk/about/policies/documents/clinical_policies/blue_clinical/Blue_766_%20Management_of_Infected_and_MRSA_Wounds.pdf

- Rehm, S. J., Boucher, H., Levine, D., Campion, M., Eisenstein, B. I., Vigliani, G. A., Corey, G. R. & Abrutyn, E. (2008). Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(6), 1413–1421. doi:10.1093/jac/dkn372
- Robinson, J. O., Phillips, M., Christiansen, K. J., Pearson, J. C., Coombs, G. W., & Murray, R. J. (2014). Knowing prior methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection or colonization status increases the empirical use of glycopeptides in MRSA bacteraemia and may decrease mortality. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20(6), 530–535. doi:10.1111/1469-0691.12388
- Rodríguez-Baño, J., Millán, A. B., Domínguez, M. A., Borraz, C., González, M. P., Almirante, B., ... Pujol, M. (2009). Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Infection*, 58(2), 131–137. doi:10.1016/j.jinf.2008.11.003
- Sahre, M., Sabarinath, S., Grant, M., Seubert, C., Deanda, C., Prokocimer, P., & Derendorf, H. (2012). Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(1), 51–54. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.03.006
- Seltzer, E., Dorr, M. B., Goldstein, B. P., Perry, M., Dowell, J. A., & Henkel, T. (2003). Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 37(10), 1298–1303. doi:10.1086/379015
- Sharpe, J. N., Shively, E. H., & Polk, H. C. (2005). Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Surgery*, 189(4), 425–428. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.01.011
- Simões, R. R., Aires-de-Sousa, M., Conceição, T., Antunes, F., Da Costa, P. M., & De Lencastre, H. (2011). High prevalence of EMRSA-15 in Portuguese public buses: a worrisome finding. *PloS one*, 6(3), 17630. doi:10.1371/journal.pone.0017630
- Simor, A. E. (2011). Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? *The Lancet Infectious Diseases*, 11(12), 952–962. doi:10.1016/S1473-3099(11)70281-X
- Sipahi, O. R., Arda, B., Yurtseven, T., Sipahi, H., Ozgiray, E., Suntur, B. M., & Ulusoy, S. (2005). Vancomycin versus teicoplanin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) meningitis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 412–415. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.08.011
- Skov, R. L., & Jensen, K. S. (2009). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of hospital-acquired infections. *The Journal of Hospital Infection*, 73(4), 364–370. doi:10.1016/j.jhin.2009.07.004
- Sousa, M. A. De. (2012, novembro). *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA): um pesadelo para a saúde pública, 4. Disponível em www.salutisscientia.esscvp.eu
- Stevens, D. L., Bisno, a. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., Hirschmann, J. V., Kaplan, S. L., Montoya, J. G. & Wade, J. C. (2014). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/ciu296
- Struelens, M. J., & Monnet, D. L. (2010). Prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: is Europe winning the fight? *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 31(1) 42–44. doi:10.1086/655997

- Tavares, A., Miragaia, M., Rolo, J., Coelho, C., & de Lencastre, H. (2013). High prevalence of hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community in Portugal: evidence for the blurring of community-hospital boundaries. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 32(10), 1269–1283. doi:10.1007/s10096-013-1872-2
- Tenover, F. C., & Moellering, R. C. (2007). The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44(9), 1208–15. doi:10.1086/513203
- Torres, K., & Sampathkumar, P. (2013). American Journal of Infection Control Predictors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at hospital admission. *American Journal of Infection Control*, 41(11), 1043–1047. doi:10.1016/j.ajic.2013.02.013
- Uhlemann, A.-C., Otto, M., Lowy, F. D., & DeLeo, F. R. (2014). Evolution of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution : Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 21, 563–574. doi:10.1016/j.meegid.2013.04.030
- Van Der Meer, J. & Gyssens, I. (2001). Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 7(6), 12–15. doi/10.1046/j.1469-0691.7.s6.3.x
- Van Hal, S. J., & Fowler, V. G. (2013). Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(12), 1779–1788. doi:10.1093/cid/cit178
- Vinh, D. C., & Rubinstein, E. (2009). Linezolid: a review of safety and tolerability. *The Journal of Infection*, 59(1), 59–74. doi:10.1016/S0163-4453(09)60009-8

- Vinken, A., Li, Z., Balan, D., Rittenhouse, B., Wilike, R., & Nathwani, D. (2001). Economic evaluation of linezolid, flucloxacillin and vancomycin in the empirical treatment of cellulitis in UK hospitals: a decision analytical model. *The Journal of Hospital Infection*, 49 (200 I), 13–24. PMID:11926436
- Weigelt, J., Kaafarani, H. M., Itani, K. M. F., & Swanson, R. N. (2004). Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *American Journal of Surgery*, 188(6), 760–6. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.08.045
- Wertheim, H. F. L., Melles, D. C., Vos, M. C., Leeuwen, W. Van, Belkum, A. Van, Verbrugh, H. A., & Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections, (Review), *The Lancet Infectious Diseases* 5(12), 751–762. PMID:16310147
- World Health Organization (WHO) (s.d.). Recommendations for the Control of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). [Consultado a 23 de Abril de 2014], Disponível em <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16211e/s16211e.pdf>
- Xia, J., Gao, J., Kokudo, N., Hasegawa, K., & Tang, W. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* antibiotic resistance and virulence. *BioScience Trends*, 7(3), 113–121. doi:10.5582/bst.2013.v7.3.113
- Zecconi, A., & Scali, F. (2013). *Staphylococcus aureus* virulence factors in evasion from innate immune defenses in human and animal diseases. *Immunology Letters*, 150(1-2), 12–22. doi:10.1016/j.imlet.2013.01.004
- Zurita, J., Mejía, C., Gúzman-Blanco, M. (2010). Diagnóstico e teste de sensibilidade para *Staphylococcus aureus* resistente à metilina na América Latina, *Braz J Infect Dis*, 14, 97–107. Disponível em http://www.scielo.br/pdf/bjid/v14s2/pt_v14s2a05.pdf

ANEXOS

ANEXO 1 – Formulário de Recolha de Dados

Dados do doente

1. Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐
2. Idade: _____
3. Data de Internamento: _____
4. Serviço de internamento: _____
5. Origem do doente:
 - 5.1. Transferência de outro Hospital ☐
 - 5.2. Domicílio ☐
 - 5.3. Lar ou outras instituições ☐
 - 5.4. Transferência de serviço ☐
 - 5.4.1. Qual? _____
6. Diagnóstico: _____

7. Tipo de infeção
 - 7.1. Pele e tecidos moles ☐
 - 7.2. Bacteriémia ☐
 - 7.3. Endocardite ☐
 - 7.4. Pneumonia ☐
 - 7.5. Osteomielite ☐
 - 7.6. Artrite Séptica ☐
 - 7.7. Meningite ☐
 - 7.8. Trombose Séptica ☐
 - 7.9. Outro(s): _____

8. Perfil de resistência de *S. aureus*: _____

9. Presença de fatores de risco intrínsecos:

10.1. VIH/SIDA ☐

10.2. Diabetes mellitus ☐

10.3. Colonização por MRSA ☐

10.4. Presença de ferida ou outro traumatismo cutâneo ☐

10.5. Outro(s): _____

10. Presença de fatores de risco extrínsecos:

10.1. Internamento no ano precedente ☐

10.2. Cirurgia prévia ☐

10.3. Presença de cateter venoso periférico ☐

10.4. Presença de cateter venoso central ☐

10.5. Presença de cateter urinário ☐

10.6. História de infeção causada por MRSA ☐

10.7. Terapêutica imunossupressora ☐

10.8. Outro(s): _____

10.9. Consumo de antibióticos precedente à infeção por MRSA Sim Não
☐ ☐

10.9.1. Situação clínica: _____

10.9.2. Antibiótico:

- a) Benzilpenicilina benzatínica ☐
- b) Benzilpenicilina potássica ☐
- c) Benzilpenicilina procaínica ☐
- d) Benzilpenicilina sódica ☐
- e) Flucloxacilina ☐

- | | |
|---|--------------------------|
| f) Amoxicilina | <input type="checkbox"/> |
| g) Amoxicilina/Clavulanato | <input type="checkbox"/> |
| h) Ampicilina | <input type="checkbox"/> |
| i) Piperacilina/Tazobactam | <input type="checkbox"/> |
| j) Cefradina | <input type="checkbox"/> |
| k) Cefazolina | <input type="checkbox"/> |
| l) Cefoxitina | <input type="checkbox"/> |
| m) Cefuroxima | <input type="checkbox"/> |
| n) Cefotaxima | <input type="checkbox"/> |
| o) Ceftazidima | <input type="checkbox"/> |
| p) Ceftriaxona | <input type="checkbox"/> |
| q) Gentamicina | <input type="checkbox"/> |
| r) Neomicina | <input type="checkbox"/> |
| s) Amicacina | <input type="checkbox"/> |
| t) Estreptomicina | <input type="checkbox"/> |
| u) Clindamicina | <input type="checkbox"/> |
| v) Imipenem | <input type="checkbox"/> |
| w) Meropenem | <input type="checkbox"/> |
| x) Aztreonam | <input type="checkbox"/> |
| y) Tetraciclina | <input type="checkbox"/> |
| z) Doxíciclina | <input type="checkbox"/> |
| aa) Claritromicina | <input type="checkbox"/> |
| bb) Eritromicina | <input type="checkbox"/> |
| cc) Sulfadiazina | <input type="checkbox"/> |
| dd) Sulfametoxazol/Trimetropim (Cotrimoxazol) | <input type="checkbox"/> |
| ee) Metronidazol | <input type="checkbox"/> |
| ff) Norfloxacina | <input type="checkbox"/> |
| gg) Ciprofloxacina | <input type="checkbox"/> |
| hh) Colistina (Colistimetato de sódio) | <input type="checkbox"/> |
| ii) Nitrofurantoína | <input type="checkbox"/> |
| jj) Vancomicina | <input type="checkbox"/> |
| kk) Cloranfenicol | <input type="checkbox"/> |
| ll) Outro(s) _____ | |

11. Dados relativos à terapêutica instituída no tratamento da infecção por MRSA

Terapêutica antibiótica empírica:

Data de início: _____ Data de fim: _____

DCI: _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica: _____ Dimensão da embalagem: _____

Posologia: _____ Duração da terapêutica: _____

Via de administração: _____

Descalção Terapêutica:

Sim ☐

Não ☐

Terapêutica antibiótica definitiva:

Data de início: _____

DCI: _____ Dose: _____

Forma Farmacêutica: _____ Dimensão da embalagem: _____

Posologia: _____ Duração da terapêutica: _____

Via de administração: _____

ANEXO 2 – Pedido de atribuição de parecer à Comissão de Ética da ULSNA

ULSNA, E.P.E./Hospital de Santa Luzia de Elvas

Rua Mariana Martins, Fonte Nova

Apartado 242

7350-954 Elvas

Elvas, 29 de Abril de 2014

Assunto: Pedido de submissão de protocolo de estudo à Comissão de Ética da ULSNA

Exma. Sra. Presidente do Conselho de Administração da ULSNA, E.P.E.

Sou aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, sendo que me encontro a realizar o estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos da ULSNA/Hospital de Santa Luzia de Elvas. Como tema de tese, pretendo elaborar o trabalho intitulado “**Epidemiologia e Terapêutica Empírica Antibiótica da Infecção por MRSA Hospitalar no Alto Alentejo**”, sob orientação da Doutora Patrícia Cavaco Silva. Assim, venho por este meio solicitar a submissão do protocolo de estudo do referido trabalho a parecer por parte da Comissão de Ética da ULSNA.

Anexo: Protocolo de Estudo

Atentamente,
Telma Mangerico